

Aus der Augenklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. Hans Pau

Fluoreszenzangiographische Befunde bei tapetoretinalen Degenerationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Gerd Bischof

1979

1980

Aus der Augenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans Pau

Fluoreszenzangiographische Befunde bei tapetoretinalen Degenerationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Gerd Bischof

1979



Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:
Prof. Dr. med. H.-L. Krüskemper

Referent
gez.:
Prof. Dr. med. W. Hammerstein

Referent
gez.:
Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einführung in das Thema</u>	1
2	<u>Materialsammlung</u>	2
3	<u>Methoden und Differenzierungskriterien</u>	3
	3.1 Subjektive Funktionsprüfungen	
	3.2 Objektive Funktionsprüfungen	
	3.3 Morphologie	
	3.4 Vererbungsmodus und Manifestationsalter	
	3.5 Assoziierte Symptome	
	3.6 Wertungskriterien	
4	<u>Chorioideremie</u>	6
	4.1 Einleitung	
	4.2 Befunde	9
	4.3 Wertung der Befunde	15
5	<u>Maculabefunde bei Retinopathia pigmentosa</u>	20
	5.1 Einleitung	
	5.2 Befunde	22
	5.3 Wertung der Befunde	25
6	<u>Tapetoretinale Degeneration bei Calcium-Stoffwechselstörungen</u>	27
	6.1 Einleitung	
	6.2 Befunde	28
	6.3 Wertung der Befunde	37
7	<u>Diskussion</u>	41
8	<u>Zusammenfassung</u>	43
9	<u>Literaturauswahl</u>	46
10	<u>Lebenslauf</u>	51



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533924_0015

1 Einführung in das Thema

Die Fluoreszenzangiographie wurde im Jahre 1961 durch NOVOTNY und ALVIS in die Ophthalmologie eingeführt. Seit etwa zehn Jahren ist sie als Standardmethode zur Untersuchung der Fundusgefäße sowie des retinalen Pigmentepithels bekannt.

Unser Ziel bei der vorliegenden Untersuchung war es, durch die Fluoreszenzangiographie weitere Beurteilungskriterien für die heterogene Gruppe tapetoretinaler Degenerationen zu gewinnen. Durch spezifische Angiogramme können verwandte Krankheitsbilder differentialdiagnostisch untereinander abgegrenzt werden. Während das ophthalmoskopische Bild weitgehend einheitlich ist, lassen sich durch diese spezielle Gefäßdarstellung unterschiedliche Destruktionsmuster nachweisen. Die Angiographie erlaubt wie keine andere klinische Untersuchungsmethode eine Beurteilung der Pathologie des Pigmentepithels.

2 Materialsammlung

Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden insgesamt 80 Personen untersucht. Dabei hatten in 46 Fällen Vorbefunde zugrundegelegt, die nach Untersuchungen in unserer Ambulanz nicht älter waren als ein Jahr. Positives Auswahlkriterium war ein erloschenes oder subnormales Elektroretinogramm. Als weiteres Kriterium galt die Durchführbarkeit der angewandten Methoden. 34 Familienangehörige der genannten 46 Probanden wurden unter der besonderen Frage des Vererbungsmodus untersucht.

Es handelt sich hierbei um ein nicht repräsentatives Kollektiv.

3 Methoden und Differenzierungskriterien

3.1 Subjektive Funktionsprüfungen

Das optimale monoculare Sehvermögen wurde an einer 6-m-Visusstrecke gemessen. Zur Bestimmung des Gesichtsfeldes diente das Goldmann-Perimeter, in der Regel bei einer Testmarkeneinstellung von IV/4 und II/4. Die Adaptometrie wurde in Fällen unterschiedlichen ophthalmoskopischen Befundes an beiden Augen jeweils monocular, sonst binocular, am Gerät nach Goldmann-Weekers durchgeführt. Grundsätzlich monocular wurde nach dem Farbfleckverfahren mit dem Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test das Farbsehvermögen getestet.

3.2 Objektive Funktionsprüfungen

Sowohl das Elektroretinogramm als auch das Elektrooculogramm wurden in der elektrophysiologischen Abteilung unserer Klinik abgeleitet¹. Sofern es sich um Kinder handelte, war dazu die Durchführung einer Narkose notwendig.

3.3 Morphologie

Die Beurteilung der brechenden Medien, insbesondere der Linse und des Glaskörpers, erfolgte in Mydriasis an der Spaltlampe. Der Untersuchung der peripheren und zentralen Retina dienten die indirekte und die direkte Ophthalmoskopie sowie die Spiegelung mit der Hruby-Linse. In jedem Falle wurde mit der Zeiss-Fundus-Kamera ein Fundusfoto angefertigt.

Die Fluoreszenzangiographie basiert auf der Transformation von Wellen-

¹

Die Untersuchungen wurden von Herrn Dr. E. Leide durchgeführt.

längen durch den Farbstoff Fluorescein. Nach Bestrahlung mit einem kurzwelliges Licht wird ein langwelliges emittiert. Das Licht, mit dem die Fluoreszenz angeregt wird, läßt sich vom emittierten Fluoreszenzlicht trennen und selektiv darstellen. Man verwendet dazu in Verbindung mit der Lichtquelle ein Erregerfilter, das nur kurzwelliges Licht passieren läßt, sowie in der Kameraebene ein Sperrfilter, welches bis auf das Fluoreszenzlicht alle Wellenlängen eliminiert. Damit wird der Farbstoff sichtbar, die Umgebung unsichtbar.

In den Serienaufnahmen wurden den Probanden jeweils 3 ml einer 15 %igen Natrium-Fluorescein-Lösung in die Kubitalvene im Schuß injiziert.

3.4 Vererbungsmodus und Manifestationsalter

Es wurde der Zeitpunkt erster Krankheitsanzeichen erfragt. Der Feststellung des Vererbungsmodus dienten familienanamnestische Angaben sowie gezielte Untersuchungen. Neben der sporadischen Beobachtung folgte die Differenzierung den bekannten Vererbungsmodi: Autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, x-chromosomal-rezessiv.

3.5 Assoziierte Symptome

Bei Hinweis auf eine Schwerhörigkeit erfolgte eine otologische Untersuchung einschließlich eines Audiogramms sowie einer Vestibularisprüfung¹. In anderen speziellen Fällen wurde zum Ausschluß intra-cranieller Verkalkungen ein Computertomogramm des Schädels angefertigt². Und schließlich dienten laborchemische Untersuchungen der Klärung einer eventuell bestehenden Parathyreoidea-Funktionsstörung³. Dazu wurden

¹ in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Düsseldorf

² in der Neurochirurgischen Klinik Düsseldorf

³ Die Untersuchungen erfolgten durch Herrn Dr. E. Keck, II Medizinische Klinik Düsseldorf.

Calcium, Magnesium, Phosphat, Parathormon und Kreatinin im Serum sowie Calcium, Magnesium, Phosphat und Hydroxyprolin im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Das Verhalten des cyclischen Adenosinmonophosphats im Parathormon-Infusionstest ergab sich aus mehreren Urinwerten.

3.6 Wertungskriterien

Die Fülle der gewonnenen Einzelaussagen sollte hier nicht wiedergegeben werden. Über die verschiedenen pathologischen Funktionen der peripheren und zentralen Retina, über retinographische Ableitungen, begleitende Augenveränderungen, über Vererbungsmodi sowie über verschiedene Syndrome mit Netzhautdegeneration liegt eine Vielzahl von Veröffentlichungen vor. Sämtliche Befunde darzustellen, hätte den Rahmen der hier vorliegenden Arbeit gesprengt.

Zu einer statistischen Bearbeitung, die sich für einige Fragestellungen angeboten hätte, fehlte das repräsentative Krankengut.

Uns ging es nicht um Vollständigkeit, sondern darum, unter dem Gesichtspunkt der Fluoreszenzangiographie einige weniger bekannte Fakten herauszustellen.

4 Chorioideremie

4.1 Einleitung

Die Chorioideremie wurde von MAUTHNER im Jahre 1872 erstmals beschrieben. Spätere Arbeiten verweisen darauf, daß es sich hierbei um eine erbliche degenerative Netzhaut-Aderhaut-Erkrankung handelt (LANDMANN 1906, CONNOR 1919, SORSBY 1939). Erst 1942 finden sowohl GOEDBLOED als auch WAARDENBURG den x-chromosomal-intermediären Vererbungsmodus. An weiteren umfangreichen Sippenuntersuchungen wurde dieser Erbgang bestätigt (McCULLOCH et al 1948).

Es bleibt die Frage, woher dieses progressive Leiden seinen Ausgang nimmt. FRANCOIS (1958) sieht die Chorioidea, WAARDENBURG (1942) das Pigmentepithel als den primären Sitz der Erkrankung an. WAARDENBURG (1942) nannte das Krankheitsbild progressive tapetochorioideale Degeneration.

Eine unterschiedliche Manifestation bei beiden Geschlechtern entspricht dem x-chromosomal-intermediären Vererbungsmodus. Die männlichen Merkmalsträger erkranken bekanntlich in vollem Umfang, da sie bei Hemizygotie nur das eine, von der Mutter übernommene defekte Allel besitzen.

Den Krankheitsverlauf bei den männlichen Merkmalsträgern kennzeichnet ein fortschreitender Funktionsverlust. Von früher Jugend an besteht Nachtblindheit. Ausgehend von landkartenähnlichen, unregelmäßigen Ausfällen in der mittleren Peripherie schränkt sich das Gesichtsfeld bis auf einen kleinen Rest zunehmend ein. Eine reduzierte Unterschiedsempfindlichkeit für Farben entspricht dem Beginn einer macularen Beteiligung. Dabei kann die zentrale Sehschärfe noch lange normal sein.

Mit den Funktionsverlusten korrelieren die degenerativen Fundusveränderungen.

Neben unregelmäßigen Pigmentansammlungen finden sich ausgedehnte atrophische Bezirke der Aderhaut, in denen die Sklera sichtbar ist. Bei zunehmender Aderhautdegeneration findet sich schließlich das typische Bild des gelblich-weißen Fundus, in dem lediglich die Macula als inselförmiger, rötlicher Bezirk ausgespart bleibt. Im Endstadium atrophiert auch die Fundusmitte.

Entsprechend der Heterozygotie ist das morphologische Bild der weiblichen Merkmalsträger wechselnd (KURSTJENS 1965, KRILL 1968). Es entspricht einer forme fruste des Vollbildes bei männlichen Merkmalsträgern. Die Betreffenden fühlen sich, da sie keine gröberen funktionellen Ausfälle haben, subjektiv gesund. Nur bei gezielter Suche lassen sich Mikrosymptome nachweisen.

Zu dem für die Diagnose Chorioideremie richtungsweisenden Fundusbefund männlicher Merkmalsträger kommt es erst bei fortgeschrittener Erkrankung. Frühstadien als solche zu werten, dazu bedarf es familienanamnestischer Hinweise.

Ophthalmoskopisch finden sich bereits im ersten Lebensjahrzehnt Pigmentierungen und Depigmentierungen. Bevorzugte Lokalisation ist die mittlere Peripherie (KURSTJENS 1965, McCULLOCH 1969, JAEGER et al 1977), so daß Funktionsverluste auf inselförmige Gesichtsfelddefekte und gestörte Dunkeladaptation beschränkt sind.

Hinsichtlich der Berufsaussichten des betreffenden Patienten, ferner hinsichtlich einer genetischen Beratung ist es wichtig, sich um die Früherkennung zu bemühen.

4.2 Befunde

Der Patient H.A., geb. 9.10.1968 (Abb. 1 IV/1), war zum Zeitpunkt unserer Untersuchung neun Jahre alt. Zwei Jahre zuvor war erstmalig eine Störung des Dämmerungssehens bemerkt worden.

Hornhaut, Vorderkammer, Iris und Linse waren beiderseits regelrecht. Ophthalmoskopisch hoben sich ausgedehnte helle Areale gegen dunklere Fundusanteile ab (Abb. 2). Pigmentierungen fanden sich nicht. Papille und Macula waren beiderseits normal.

Sehvermögen:

1,0 beiderseits.

Gesichtsfeld:

Beiderseits regelrecht.

Dunkeladaptation:

Monophasischer Kurvenverlauf (Abb. 3).

ERG:

Beiderseits erloschen.

EOG:

Reduziertes Basispotential von 200-300 μ V; Ardenquotient O.D. 135% und O.S. 140%.

Farbsinn:

Beiderseits normaler Befund (Abb. 4).

Fluoreszenzangiogramm:

Jeweils in größeren Arealen kamen Netzhaut- und Aderhautgefäße Überlagert zur Darstellung. Dabei erschienen die Gefäße der Aderhaut normalvolumig bei erhaltener Choriocapillaris. Diese Bezirke fehlenden Pigmentepithels wurden umgrenzt von schmalen Brücken aus Pigmentblattresten. Die Macula stellte sich normal dar (Abb. 5).

Beim Vergleich mit dem Fundusfoto entsprechen einander einerseits Pigmentblattdefekte und helle Bezirke sowie andererseits Pigmentblattreste und dunklere Bezirke.

Die Mutter H.U., geb. 15.05.1943 (Abb. 1 III/1), hatte normale funktionelle Befunde: Visus beiderseits 1,0; Gesichtsfelder und Dunkeladaptation sowie ERG und EOG regelrecht. Bei der Netzhautspiegelung fanden sich feine Pigmentierungen und Depigmentierungen (Abb. 6) und im Angiogramm fleckförmige Defekte des Pigmentepithels (Abb. 7).

Als ein weiterer Merkmalsträger Sch.W., geb. 6.05.1936 (Abb. 1 III/2), den wir in seinem 41. Lebensjahr untersuchten, den klassischen Fundusbefund aufwies, konnte an der Diagnose einer Chorioideremie kein Zweifel mehr bestehen (Abb. 8). Zu einem Überwiegend gelblich-weißen Fundus kontrastierte eine rötlich gefärbte Macula. Die Dichte des Aderhautgefäßnetzes war auffällig gering. Das Sehvermögen war rechts auf 0,7 und links auf 0,1 reduziert. Die Perimetrie ergab bereits beiderseits ein Flintenrohrgesichtsfeld von 5^0 . Die Dunkeladaptation zeigte einen monophasischen Verlauf. Die Angiographie ließ das große Ausmaß der Pigmentblattdefekte erkennen. Die darin zur Darstellung kommende Chorioidea zeigte nur noch ein weitmaschiges Netz aus größeren Gefäßen (Abb. 9).

Eine weitere Konduktorin W.E., geb. 13.11.1946 (Abb. 1 III/4), wies die hinsichtlich ihres Überträgerstatus verdächtigen Pigmentierungen und Depigmentierungen des Fundus auf. Die Sehschärfe wurde mit 1,0

beiderseits angegeben: die Gesichtsfelder waren regelrecht.

Bei einem ihrer Söhne W.M., geb. 20.06.1974 (Abb. 1 IV/4), wurde die Krankheit bereits im Alter von 3 1/2 Jahren erkannt. Bei deutlicher Pigmentarmut des Augenhintergrundes war das Aderhautgefäßnetz vermehrt sichtbar. Der Pigmentgehalt im Bereich der Macula schien weitgehend normal zu sein. Weitere Untersuchungen ließen sich hier nicht durchführen.

Im Falle des Bruders W.St., geb. 7.06.1972 (Abb. 1 IV/5), konnte eine Merkmalsmanifestation nicht nachgewiesen werden. Der Fundusbefund schien normal. Andere Familienmitglieder (Abb. 1 III/5, IV/2, IV/3) wurden als Merkmalsträger sicher ausgeschlossen.

Der Vererbungsmodus erwies sich als x-chromosomal-intermediär. Unter neun untersuchten Personen fanden sich drei männliche Patienten, von denen einer das Vollbild der Chorioideremie zeigte (Abb. 1 III/2) und zwei weitere (Abb. 1 IV/1, IV/4) als primäres Zeichen Aufhellungen des Fundus aufwiesen. Zwei Überträgerinnen konnten aufgrund der genannten Pigmentierungen und Depigmentierungen erkannt werden.

Auf eine weitere Chorioideremie-Sippe wurden wir durch den Patienten E.H., geb. 16.05.1945 (Abb. 10 II/2), aufmerksam. Seit etwa zehn Jahren hatte er Störungen im Sinne einer Hemeralopie.

Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse und Glaskörper waren beiderseits

normal. Der Fundus war von auffallend heller Farbe; entsprechend dem Ausmaß einer sich über den gesamten Augenhintergrund erstreckenden Atrophie von Aderhaut und Netzhaut war die Sklera gelblich-weiß durchscheinend. Dazu kontrastierte die Macula rötlich bei leichter zentraler Netzhautfältelung. Regellos über den gesamten Fundus lagen einzelne Pigmentierungen verstreut. Die Papillen waren beiderseits normal, die Gefäße unauffällig (Abb. 11).

Visus: O.D. c. -4.25 sph. = 0.9 p

O.S. c. -4.75 sph. = 0.9 p

Gesichtsfeld:

O.D.: Ausgedehntes Ringskotom bei erhaltenen Außengrenzen und zentralem Gesichtsfeldrest von 8° .

O.S.: Geschlossenes Ringskotom, Zentrum bis 5° erhalten, sichelförmiger peripherer Gesichtsfeldrest mit innerer Grenze bei 40° .

Dunkeladaptation:

Erloschene Dunkeladaptation, reduzierte Helladaptation beiderseits.

Farbsinn:

Beiderseits im gesamten Spektrum teils erhebliche Verwechslungen.

ERG:

Die Potentiale waren beiderseits erloschen.

Fluoreszenzangiogramm:

Jeweils im Bereich des hinteren Augenpols war das Pigmentblatt erhalten, ebenso in einem mittelperipheren inselförmigen Bezirk. Eine deutlich sichtbare Aderhautfluoreszenz in allen übrigen Fundusanteilen sprach für den fast vollständigen Verlust des Pigmentepithels. Die Aderhautgefäße erschienen atrophisch, das Gefäßnetz weitmaschig (Abb. 12).

Diagnose: Chorioideremie

Daraufhin wurden die Schwester und die Mutter des Patienten untersucht.

Die Schwester N.I., geb. 16.04.1944 (Abb. 10 II/1), war zum Zeitpunkt der Untersuchung 32 Jahre alt. Sie gab keine Beschwerden an.

Cornea, Vorderkammer, Iris, Linse und Glaskörper waren beiderseits normal. Ophthalmoskopisch fanden sich, jeweils bevorzugt im Peripharbereich, diskrete Pigmentierungen und Depigmentierungen. Gefäßgröße und Papillen waren normal (Abb. 13).

Fundus:

Beiderseits s.c. 1,0.

Sichtfeld:

Beiderseits zentral und peripher normal.

Adaptation:

Normaler biphasischer Kurvenverlauf.

Farbsinn:

Eingeschränkte Unterschiedsempfindlichkeit im Grün- und Blaubereich beiderseits monocular (Abb. 14).

ERG:

Normal.

Fluoreszenzangiogramm:

In allen Bereichen war das Pigmentepithel soweit erhalten, daß Aderhautgefäße nicht sichtbar wurden. Ein fleckförmiges Bild aufgrund der Aderhautfluoreszenz sprach für feinkörnige bis grobschollige Pigmentblattdefekte. Dies traf in erster Linie zu für den perizentralen Bereich, aber auch für die Macula (Abb. 15).

Diagnose: Konduktorin der Chorioideremie.

Die Mutter E.A., geb. 29.02.1912 (Abb. 10 I/1), wurde im 64. Lebensjahr untersucht. Auch sie war frei von Beschwerden gewesen.

Die vorderen Augenabschnitte waren regelrecht. Fundoskopisch fanden sich normale Papillen, gering verengte Gefäße sowie eine allgemeine Pigmentunruhe der Netzhaut.

Visus: O.C. c. +1.0 sph. = 1.0

O.S. s.c. 1.0

Gesichtsfeld:

Beiderseits regelrecht.

Dunkeladaptation:

Normal.

Farbsinn:

Reduzierte Unterschiedsempfindlichkeit im Bereich Grün-Blau beiderseits monocular (Abb. 16).

ERG:

Normale Potentiale.

Fluoreszenzangiogramm:

Ein teilweises Durchscheinen der Aderhaut im Bereich des hinteren Pols ergab auch hier den fleckförmigen Aspekt der Fluoreszenz.

Diagnose: Konduktorin der Chorioideremie

4.3 Wertung der Befunde

Endoskopie und Funktionsproben lassen an der Diagnose einer Chorioideremie keinen Zweifel, solange es sich um das Vollbild der Erkrankung handelt. Hier ging es darum, die Klinik des Vollbildes zu der einer schwachen Ausprägungsform in Beziehung zu setzen. Der Chorioideremie bei Kindern sowie der bei Konduktorinnen war jeweils die Untersuchung einer Sippe gewidmet.

Unter unseren Befunden war ein erster klinischer Hinweis die deutliche Pigmentarmut bei sichtbaren Aderhautgefäßen im Falle des 3 1/2-jährigen Jungen. Bei den Überträgerinnen fanden wir feine Pigmentierungen und wiesen eine angedeutete Tritostörung nach. Der Bezug zur tapeto-chorioidealen Degeneration ergab sich dabei aus der Kenntnis der Familienanamnese.

Eine auch im Einzelfalle aussagefähige Methode fanden wir in der Angiographie. Dabei gelang - in Übereinstimmung mit dem Vollbild der Erkrankung - der Nachweis der Pigmentblattdefekte als dem morphologischen Substrat.

Über Fluoreszenzangiographie bei Chorioideremie wurde bereits von KRILL et al (1968), McCULLOCH (1969) und FOUANON (1971) berichtet.

FAMEYER et al (1960) beschrieben als Frühformen feinkörnige Pigmentierungen in der mittleren Peripherie und papillennahe atrophische Bezirke. Wir fanden ein ähnliches Bild bei dem 9-jährigen Patienten. Die vergleichsweise geringen ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen

haben in flächigen Pigmentepitheldefekten, die das Angiogramm zur Darstellung bringt, ihre Entsprechung. Diese Defekte sind spezifisch für das Krankheitsbild und wegen ihrer frühen Nachweisbarkeit für die Differentialdiagnose im Kindesalter von ausschlaggebender Bedeutung.

Das Studium der Frühformen bei Chorioideremie ist gleichzeitig ein Klärungsversuch in der Frage nach dem Schädigungsmuster (WAARDENBURG 1942, FRANCOIS 1958). Die These, wonach diese Degenerationsform ein primär vaskuläres Geschehen ist, wird scheinbar belegt mit histologischen Befunden (GRÜTZNER u. VOGEL 1973). Darin werden Hyalinose und Obliteration der Aderhautgefäße im Falle älterer Merkmalsträger beschrieben. Übereinstimmend damit läßt auch die Fluoreszenzangiographie wenn sie bei Patienten im mittleren Lebensalter durchgeführt wird, die Annahme einer Obliteration des Chorioideagefäßnetzes zu (KRILL et al 1968, JAEGER et al 1977, HAMMERSTEIN et al 1977): Die Choriocapillaris stellt sich nicht dar, die Gefäßstämme erscheinen verengt.

Aus den hier genannten Befunden geht hervor, daß schon in der ersten Lebensdekade aufgrund von Funktionsverlusten sowie von Pigmentblattdefekten die Diagnose als bewiesen gelten muß, während nachweisbare vaskuläre Veränderungen fehlen. Der pigmentarme Fundus des 3 1/2-jährigen Jungen sowie das Angiogramm unseres 9-jährigen Probanden sprechen für die These, daß die primäre Schädigung vom Pigmentepithel ausgeht und die Degeneration der Retina und der Chorioidea als sekundäre Veränderungen folgen (PAMEYER et al 1960, KURSTJENS 1965, McCULLOCH 1969). Für diese Annahme mögen schließlich auch die zuvor aufgeführten fluoreszenzangiographischen Befunde bei Konduktorinnen sprechen. Auch hier korrelieren Mikrosymptome und Pigmentblattdefekte.

Im späten Erwachsenenalter bestimmen die Funktionseinbußen der peripheren sowie der zentralen Netzhaut gleichermaßen das klinische Bild. Die Frühform scheint sich vorwiegend in den Pigmentepithelveränderungen der peripheren Retina zu manifestieren. So sind das ERG und die Dunkeladaptation pathologisch, der Visus und das Farbensehen jedoch normal.

Im Falle des 31-jährigen Merkmalsträgers liegt die Beteiligung des photopischen Systems in der fortgeschrittenen Farbsinnstörung, während der Visus auch hier noch normal ist.

In diesem sowie im Beispiel der Frühform zeigt das Angiogramm jeweils ein zentral erhaltenes Pigmentepithel. Erst in fortgeschrittenem Stadium folgen Verlust des zentralen Sehens und angiographisch nachweisbarer macularer Defekt.

Für die Interpretation des Degenerationsmusters könnten anatomische Befunde von Bedeutung sein. Das einschichtige Pigmentepithel besteht aus unterschiedlichen hexagonalen Zellen, die in der Peripherie breiter und flacher, im Maculabereich höher und dichter angeordnet sind (KACZUROWSKI 1962, HOGAN et al 1971). Deshalb ist der Pigmentgehalt am hinteren Augenpol wesentlich höher als in der Peripherie (TS'Ö u. FRIEDMANN 1967). GNAD (1974) sieht in diesen anatomischen Besonderheiten den Grund für eine weitgehende Absorption der Aderhautfluoreszenz am hinteren Pol.

Möglicherweise liegt die fluoreszenzangiographisch sichtbare Auseparung der Macula bei der Pigmentepitheldegeneration in diesen anatomischen Befunden begründet. Es erscheint denkbar, daß der Abbau zunächst in

Bereichen mit geringem Pigmentepitheldurchmesser zu Defekten führt und erst später die Areale mit größerem Pigmentepitheldurchmesser, wie sie im Maculabereich vorhanden sind, folgen.

Das ophthalmoskopische Bild im Falle der Konduktorin ist wenig auffällig und so variant, daß die Abgrenzung gegenüber einer atypischen Retinopathia pigmentosa problematisch sein kann (JAEGER u. GRÜTZNER 1962, KURSTJENS 1965). Ohne den anamnestischen Hinweis ist es oft schwer, den Fundusbefund als pathologisch zu werten. Zumal weitere Funktionseinbußen nicht nachweisbar sind, kann im Verdachtsfall die Suche nach der subjektiv nicht wahrnehmbaren Tritostörung als Hinweis auf Heterozygotie dienen. Die Farbsinnstörung ist gleichermaßen dezent und charakteristisch. Wir haben sie bei beiden Konduktorinnen mit Hilfe des Farnsworth-Munsell-100-Hue-Tests jeweils beiderseits monocular gleichsinnig nachweisen können.

Das angiographische Korrelat sind feine fleckförmige Defekte des Pigmentblattes. Diesem Befund kommt die Bedeutung eines Heterozygotentests zu. Der Nachweis der Heterozygotie ist für die genetische Beratung von Bedeutung.

Die Fluoreszenz der Aderhautgefäße spricht auch im Falle der Überträgerinnen für eine Pigmentblattdestruktion. Ophthalmoskopisch ist eine scheinbar normale Netzhaut durch feine Pigmentierungen kaum merklich verändert.

Damit kann die Fluoreszenzangiographie - wie am Beispiel der Chorioideremie gezeigt - bei tapetoretinalen Degenerationen der

Klärung der Pathogenese, dem Nachweis der Frühformen und schließlich als objektiver Heterozygotentest dienen.

5 Maculabefunde bei Retinopathia pigmentosa

5.1 Einleitung

Die Erstbeschreibung der Retinopathia pigmentosa erfolgte durch DONDERS im Jahre 1857. Heute wird die Krankheit dem peripheren Degenerationstyp hereditärer Netzhauterkrankungen zugeordnet (JAEGER et al 1977). Frühzeitige Hemeralopie, ringförmige Skotome und ein erloschenes ERG kennzeichnen den Funktionsverlust. Die klinische Symptomatik wird durch eine Degeneration des skotopischen Systems bestimmt. Funktionelle Befunde korrespondieren bekanntlich mit den morphologischen Veränderungen.

Die Netzhautveränderungen bei Retinopathia pigmentosa werden seit etwa zehn Jahren fluoreszenzangiographisch dargestellt (VANNAS et al 1969, KRILL et al 1970, WEINSTEIN et al 1971). Pigmentblattdefekte werden schon vor dem Auftreten von Funduspigmentierungen nachgewiesen. Die Choriocapillaris füllt sich zunächst normal. Durch die Pigmentepitheldefekte hindurch kommt lange eine unbeteiligte Aderhaut zur Darstellung. Erst später kommt es zum Nachweis von Füllungsverzögerungen (KRILL et al 1970) bzw. Perfusionsdruckänderungen (BEST et al 1972). Andererseits besteht die Auffassung, daß mit der Choriocapillaris das Pigmentblatt degeneriert und später die Photorezeptoren zerfallen (WEINSTEIN et al 1971).

Wenn auch zunächst die Veränderungen der Netzhautperipherie dominieren, so kann auch die Macula in den Degenerationsprozeß einbezogen werden. Bei Untersuchungen des zentralen Bereichs fanden bisher FISHMAN et al (1977) Maculalöcher und -cysten. Damit ist die Retinopathia pigmentosa keine spezifische Erkrankung der peripheren Retina.

Im Folgenden seien zwei typische Maculabefunde fotografisch und fluoreszenzangiographisch belegt.

5.2 Befunde

Bei Sch.J., geb. 30.03.1935, handelte es sich um einen sporadischen Fall.

Visus: O.D. c. -5.5 sph. -0.5 cyl. A $0^0 = 0.6$

O.S. c. -3.0 sph. -0.5 cyl. A $0^0 = 0.6$

Bei der Perimetrie ließ sich beiderseits ein ausgedehntes Ringskotom nachweisen, so daß zentral nur noch Gesichtsfeldreste mit einer Ausdehnung von 5^0 bis 10^0 mit peripheren Sicheln vorhanden waren. Die Dunkeladaptation ergab einen monophasischen Verlauf. Das ERG war erloschen. Im EOG fehlte der Lichtanstieg. Mit dem Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test ergab sich jeweils monocular eine reduzierte Unterschiedsempfindlichkeit des Farbensehens mit einer angedeuteten Tritostörung.

Beiderseits bestand eine beginnende Permeabilitätskatarakt der Linse. Bei der Ophthalmoskopie zeigte sich das charakteristische Bild der Retinopathia pigmentosa mit mittelperipheren, zirkulär angeordneten Pigmentierungen, mit wachsgelben Papillen und verengten Arterien. Zentral fand sich der typische Befund der "Bull's Eye"-Macula (Abb. 17). Im Fluoreszenzangiogramm stellten sich peripher die flächigen Pigmentblattdefekte und am hinteren Augenpol eine ringförmige Degeneration mit erhaltenem Maculazentrum dar (Abb. 18).

Bei dem Patienten G.H.-R., geb. 28.06.1944, war neben der Retinopathia pigmentosa seit Geburt eine Schwerhörigkeit bekannt (Usher-Syndrom). Innerhalb der Familie war er einziger Merkmalsträger.

Visus: O.D. c. -0.5 sph. = 0.5

O.S. c. -0.5 sph. = 0.3

Im Gesichtsfeld fand sich beiderseits eine Einschränkung bis auf einen zentralen Rest mit einer Ausdehnung von 10° bis 20° . Die Adaptationskurve war monophasisch, das ERG erloschen. Auch das EOG war pathologisch. Bei der Prüfung des Farbensehens ergab sich beiderseits ein völliger Verlust der Farbdifferenzierung.

Die Linsen wiesen eine Permeabilitätskatarakt auf, die links stärker ausgeprägt war als rechts. Der Augenhintergrund zeigte das typische Bild der Retinopathia pigmentosa mit knochenkörperchenartigen Pigmentierungen, wachsgelber Papille und verengten Arterien. Beiderseits zentral fand sich auch hier wieder eine "Bull's Eye"-Macula. Angiographisch trat die Degeneration des paramaculären Bereichs noch deutlicher hervor (Abb. 19). An einen erhaltenen Pigmentblattrest im Zentrum grenzte eine zu einem Ring geschlossene schmale Zone aus konfluierenden Defekten.

Einen ganz anderen Macula-Befund bot der Patient D.R., geb. 6.02.1939. Auch hier handelte es sich um einen sporadischen Fall von Retinopathia pigmentosa.

Visus: O.D. 0.1

O.S. 0.15

Im Gesichtsfeld ließ sich beiderseits bei vorhandenem Zentrum und erhaltenen Außengrenzen ein ausgedehntes Ringskotom nachweisen. Die

Dunkeladaptation zeigte einen monophasischen Verlauf. Sowohl ERG als auch EOG waren pathologisch. Die Differenzierung von Farben war so hochgradig reduziert, daß eine entsprechende Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte.

Beiderseits bestand eine Permeabilitätskatarakt. Fundoskopisch fanden sich auch hier wieder die knochenkörperchenartigen Pigmentierungen der mittleren Peripherie, die wachsgelbe Papille und verengte Arterien. Im Bereich der Macula lag ein kreisrunder Defekt, der wie ausgestanzt erschien (Abb. 20). Im Fluoreszenzangiogramm kamen umschriebene Destruktionen des retinalen Pigmentepithels zur Darstellung (Abb. 21).

5.3 Wertung der Befunde

Auch hinsichtlich der Retinopathia pigmentosa ist die Bedeutung der Fluoreszenzangiographie als Ergänzung der Ophthalmoskopie anerkannt, da Defekte des retinalen Pigmentepithels darin wesentlich deutlicher hervortreten (WESSING 1975). Zumal im Frühstadium mit geringen Fundusbefunden kommt dieser Untersuchungsmethode besonderer diagnostischer Wert zu. KRILL et al (1970) beobachteten im fluoreszenzangiographischen Bild Pigmentveränderungen in der mittleren Peripherie. Nur selten dagegen fanden sich strukturelle Abweichungen im Maculabereich.

DEUTMANN et al wiesen bereits 1975 darauf hin, daß es sich bei der "Bull's Eye"-Macula nicht um eine krankheitsspezifische Veränderung handelt, sondern um einen Befund, der unterschiedlichen Erkrankungen zugeordnet werden kann. Als Ergänzung wollen wir die Retinopathia pigmentosa hinzufügen.

Die "Bull's Eye"-Macula stellt sich - auch angiographisch - als eine zentrale, ringförmige Degeneration des retinalen Pigmentepithels dar. Oft wird allerdings die Diagnostik durch eine fortschreitende Katarakt erschwert.

Es bleibt die Frage, ob dieses Merkmal zur weiteren Differenzierung tapetoretinaler Degenerationen beitragen kann. Bei unseren Untersuchungen konnten diese Maculaveränderungen weder einem spezifischen Typ der Retinopathia pigmentosa noch einem bestimmten Vererbungsmodus zugeordnet werden. Die "Bull's Eye"-Macula stellt damit, neben anderen Befunden, ein fakultatives Symptom der Retinopathia pigmentosa dar.

Die morphologischen Veränderungen gehen mit einer Reduzierung der macularen Funktionen zusammen. Einmal war die zentrale Sehschärfe deutlich herabgesetzt, zum anderen ergaben die Farbsinnuntersuchungen erhebliche Funktionsverluste.

Die vorgestellten Befunde sind differentialdiagnostisch vom sogenannten inversen Typ der Retinopathia pigmentosa zu trennen. Bis auf die Maculopathie entsprechen die Symptomatik sowie auch die Morphologie dem peripheren Degenerationstyp. Die Frage, unter welchen Bedingungen Maculaveränderungen bei Retinopathia pigmentosa auftreten, bleibt offen.

6 Tapetoretinale Degeneration bei Calcium-Stoffwechselstörungen

6.1 Einleitung

Bei der Retinopathia pigmentosa handelt es sich um eine heterogene Erkrankungsgruppe. Als Differenzierungskriterien stehen einerseits der Erbgang, andererseits ophthalmoskopische und fluoreszenzangiographische Befunde zur Verfügung. Es werden unterschieden: Retinopathia pigmentosa sine pigmento und cum pigmento, die inverse sowie die sektorenförmige und die unilaterale Form.

Über die Bedeutung für die genetische Beratung hinaus ist es hinsichtlich der Prognose im Einzelfall sinnvoll, die Retinopathia pigmentosa nach ihrem Vererbungsmodus einzuteilen. Der autosomal-rezessive Erbgang ist die Regel. Die x-chromosomale Form hat den schwersten, die autosomal-dominante den günstigsten Verlauf (FRANCOIS 1972). Dies geht auch aus Farbsinnbefunden von Patienten hervor, die unter dem Aspekt des Vererbungsmodus untersucht wurden (HAMMERSTEIN et al, im Druck).

Bekanntlich können hereditäre Stoffwechselstörungen zur Netzhautdegeneration führen. Dies gilt neben den Mukopolysaccharidosen für die Niemann-Pick'sche und die Schilder'sche Krankheit, für das Refsum-Syndrom, für das Bassen-Kornzweig-Syndrom sowie für das Cockayne-Syndrom. Der ophthalmoskopische Befund ist weitgehend unspezifisch.

6.2 Befunde

Die Patientin D.H., geb. 6.06.1939 (Abb. 22 II/1), beobachteten wir seit vier Jahren. Im 10. Lebensjahr war erstmalig eine Störung des Dämmerungssehens aufgefallen.

Aus dem internistischen Fachbereich wurde von einer Nephrolithiasis berichtet. Mehrfach war es zu Knochenbrüchen gekommen. Einen Anhalt für das Vorliegen eines Krampfleidens gab es nicht. Seit Jahren war eine Deбилität bekannt.

Zum Zeitpunkt unserer letzten Untersuchung war die Patientin 39 Jahre alt.

Hornhaut, Vorderkammer und Iris waren beiderseits normal. Beide Linsen zeigten Vakuolen bei einer links stärker ausgeprägten Permeabilitätskatarakt. Der Glaskörper erschien mäßig destruiert bei leichtem Glaskörperzellbefund links. Fundoskopisch fanden sich physiologisch exkavierte, wachsgelb atrophische Papillen. Die Macula wies beiderseits feinkörnige Pigmentierungen auf. Die mittlere Peripherie war jeweils fast rundum durch Pigmentverklumpungen, durch knochenkörperchenartige Strukturen sowie durch atrophische Bezirke verändert (Abb. 23).

Visus: O.D. c. -0.5 -1.0 cyl A. 90° = 0.3

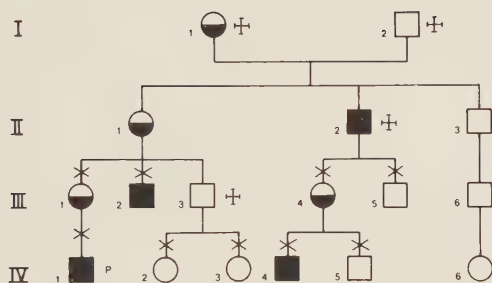
O.S. c. -0.5 -1.0 cyl A. 90° = 0.4

Gesichtsfeld:

Perimetrisch fand sich eine unregelmäßig konzentrische Einengung, rechts zwischen 20° und 30°, links zwischen 30° und 40°.

Dunkeladaptation:

Beiderseits monophasischer Kurvenverlauf.



× untersucht

† verstorben

Abb. 1
Sippentafel der Familie H.,
x-chromosomal-intermediärer
Erbgang.

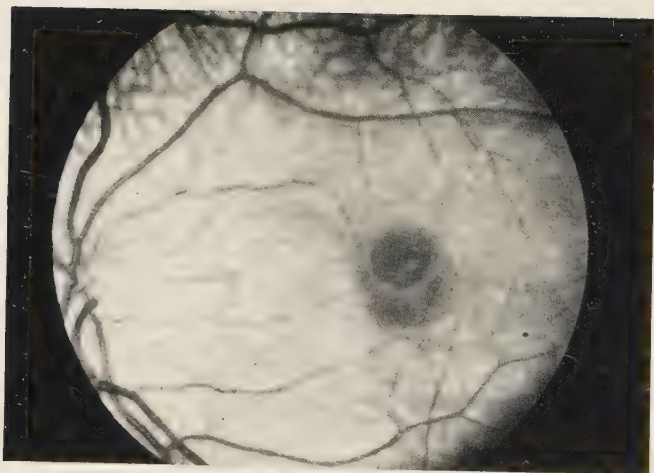


Abb. 2
Frühform der Chorioideremie,
Fundus des H. A.,
degenerative Areale.

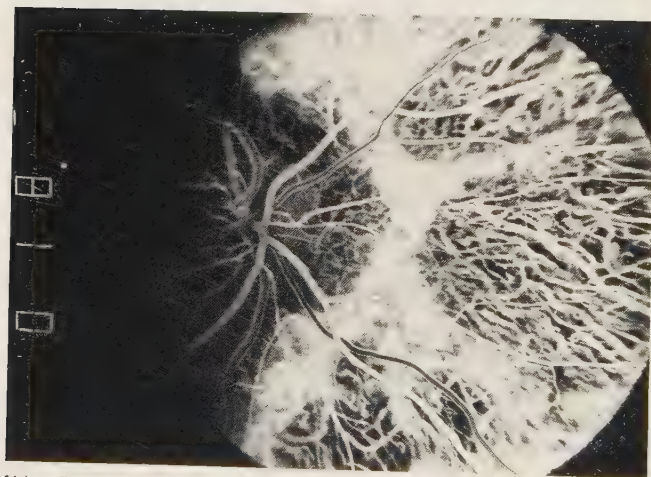


Abb. 5
Frühform der Chorioideremie,
Angiogramm des H. A.,
ausgedehnte Pigmentblattdefekt,
erhaltene Choriocapillaris.

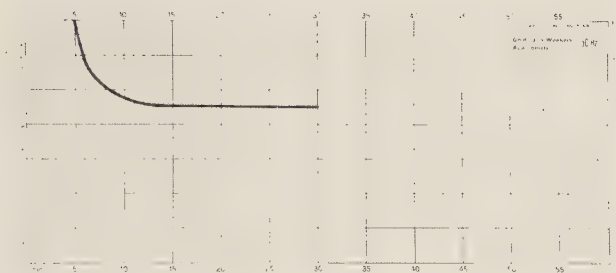


Abb. 3
Adaptationskurve der H. A.,
monophasischer Verlauf.

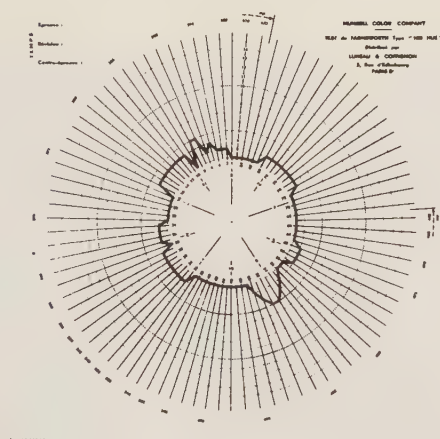


Abb. 4
Farbsinnprüfung des H. A.,
normaler Befund.

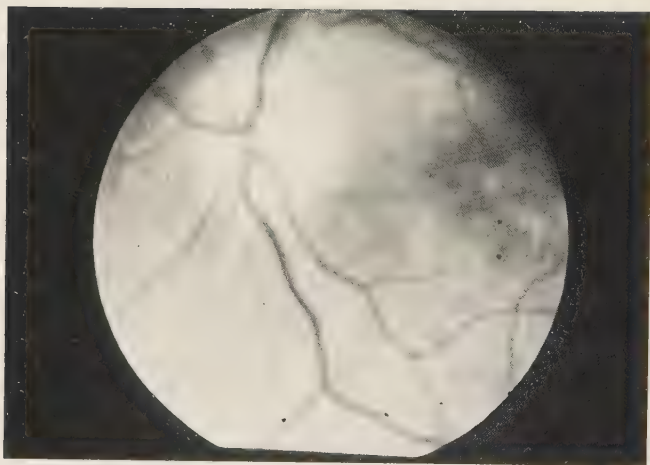


Abb. 6
Konduktorin der Chorioideremie,
Fundus des H. U.,
Pigmentverschiebungen.

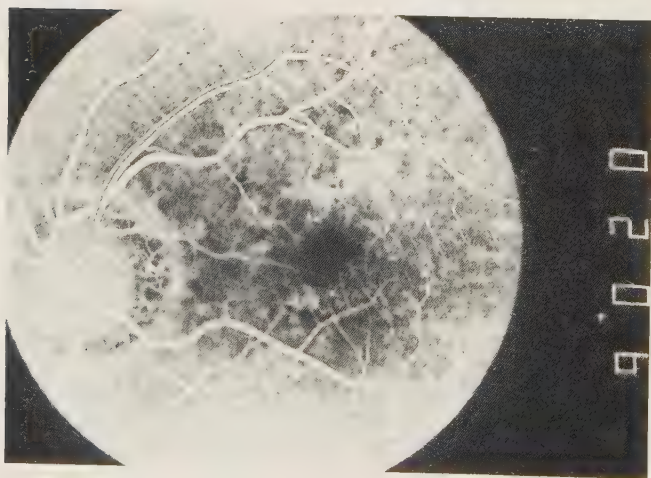


Abb. 7
Konduktorin der Chorioideremie,
Angiogramm der H. U.,
Pigmentblattdefekte.

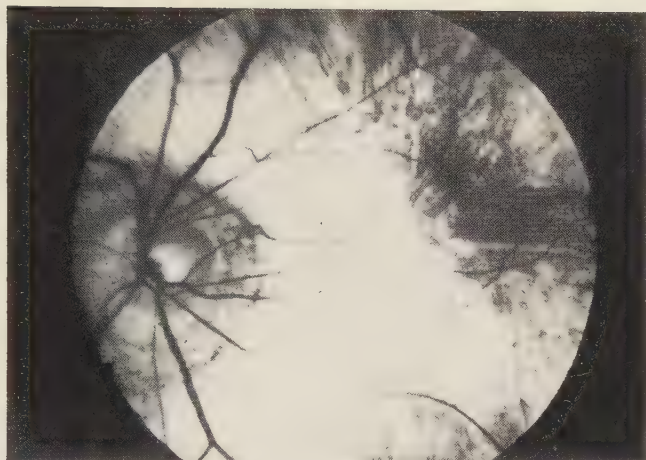


Abb. 8
Chorioideremie,
Fundus des Sch. W.,
fortgeschrittene Degeneration.



Abb. 9
Chorioideremie,
Angiogramm des Sch. W.,
weitmaschiges Aderhautgefäßnetz.

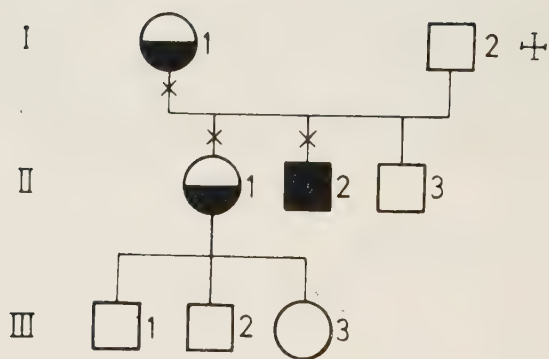


Abb. 10
Sippentafel der Familie E.

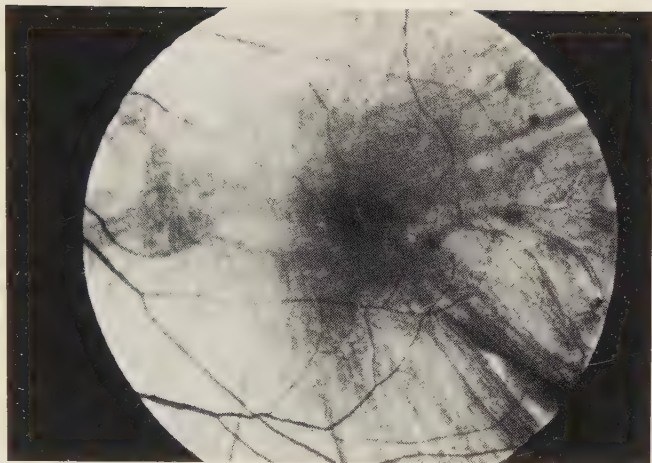


Abb. 11
Chorioideremie,
Fundus des E. H.,
hell durchscheinende Sklera.

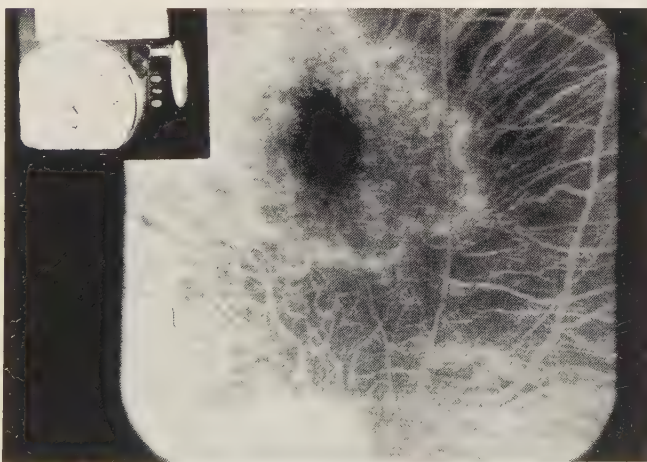


Abb. 12
Chorioideremie,
Angiogramm des E. H.,
fast vollständiger Pigment-
blattverlust bei Aussparung
der Macula.

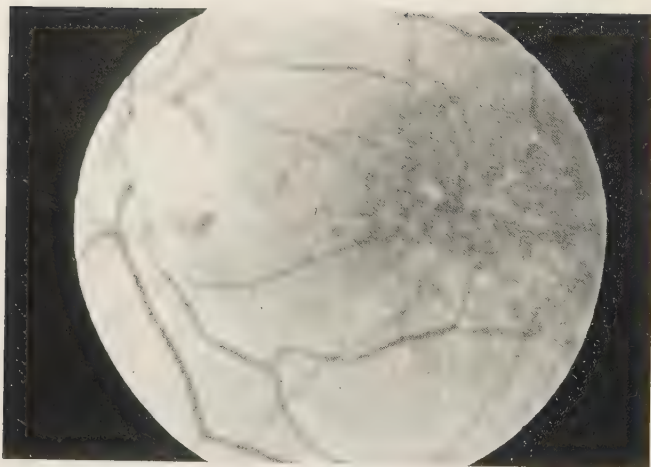


Abb. 13
 Konduktorin der Chorioideremie,
 Fundus der N. I.,
 macular Pigmentunruhe.

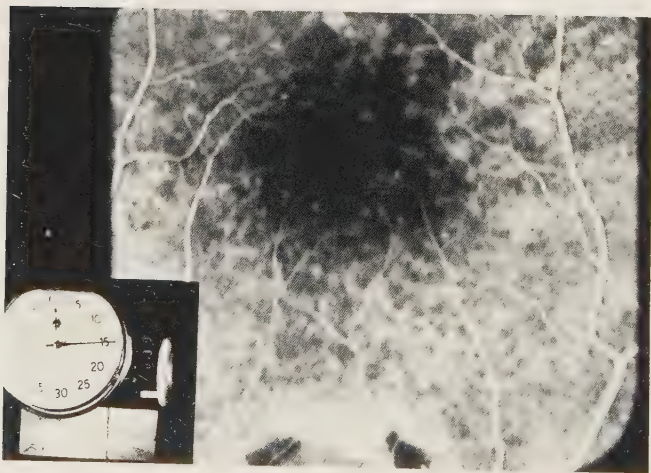


Abb. 15
 Konduktorin der Chorioideremie,
 Angiogramm der N. I.,
 zentrale Pigmentblattdefekte.

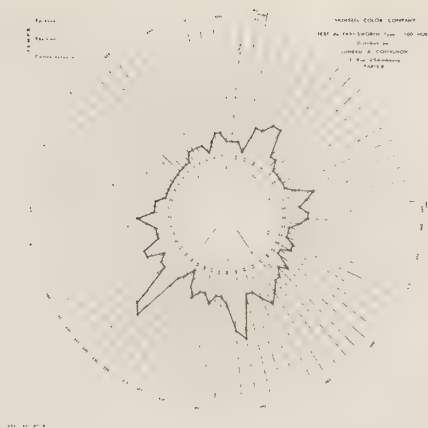


Abb. 14
Farbsinnprüfung der N. I.,
angedeutete Tritostörung.

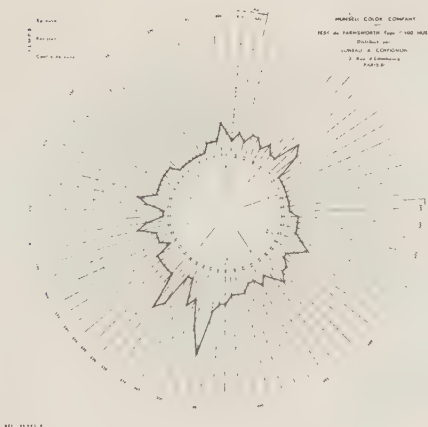


Abb. 16
Farbsinnprüfung der E. A.,
angedeutete Tritostörung.

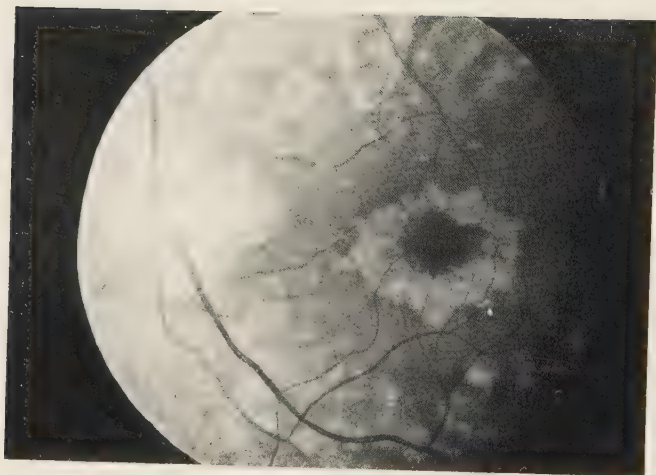


Abb. 17
Retinopathia pigmentosa,
Fundus des Sch. J.,
"Bull's Eye"-Macula.

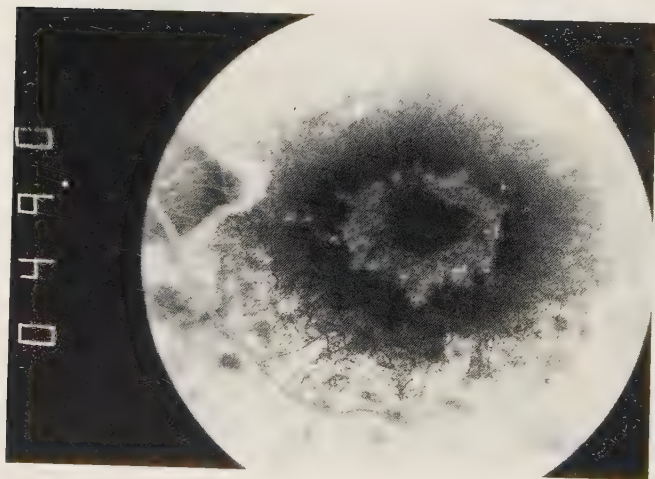


Abb. 18
Retinopathia pigmentosa,
Angiogramm des Sch. J.,
"Bull's Eye"-Macula.

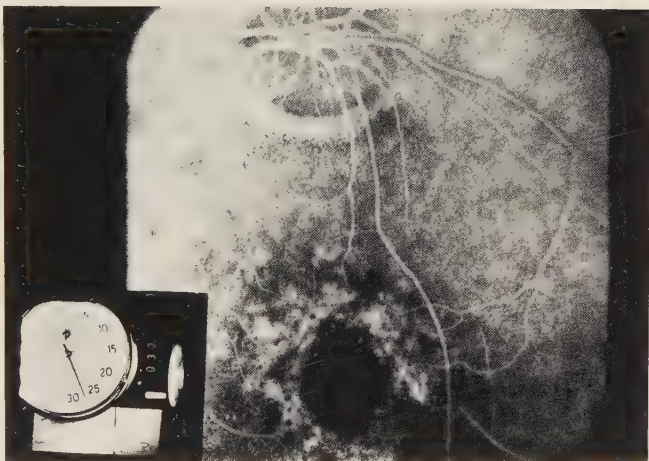


Abb. 19
Retinopathia pigmentosa,
Angiogramm des G. H.-R.,
"Bull's Eye"-Macula.

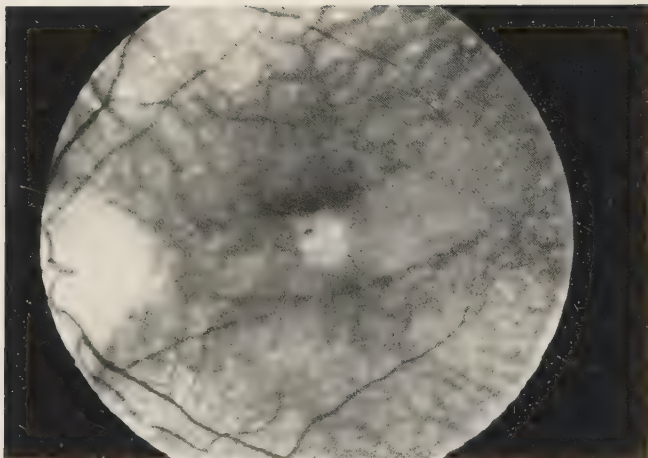


Abb. 20
Retinopathia pigmentosa,
Fundus des D. R.,
Macula wie ausgestanzt erscheinend.

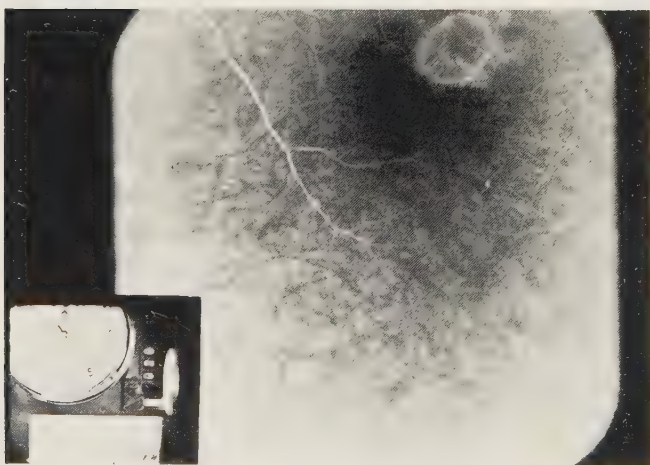


Abb. 21
Retinopathia pigmentosa,
Angiogramm des D. R.,
umschriebener Pigmentblatt-
defekt der Macula.

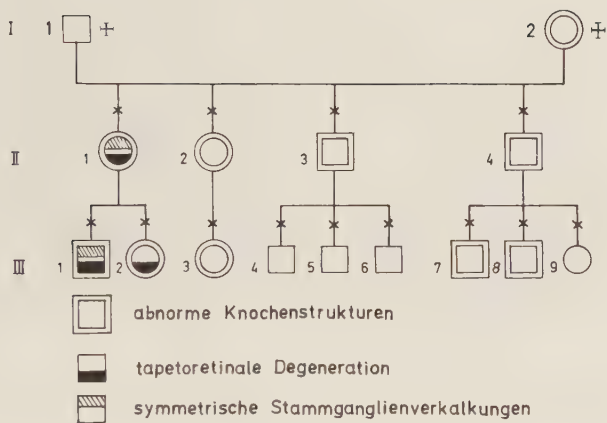


Abb. 22
Sippentafel der Familie D.

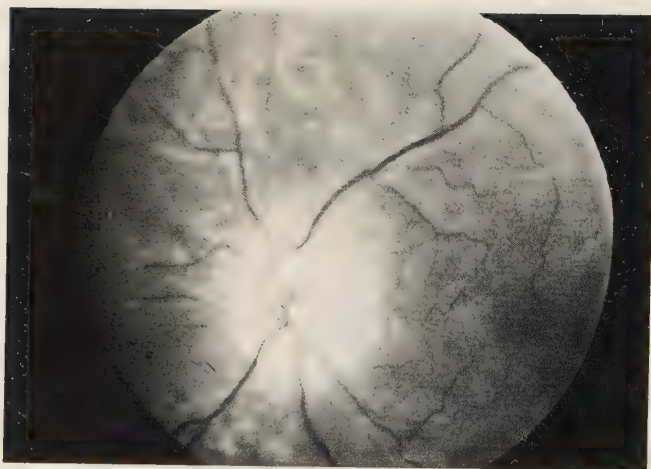


Abb. 23
Retinopathia pigmentosa,
Fundus der D. H.,
Papillenatrophie.

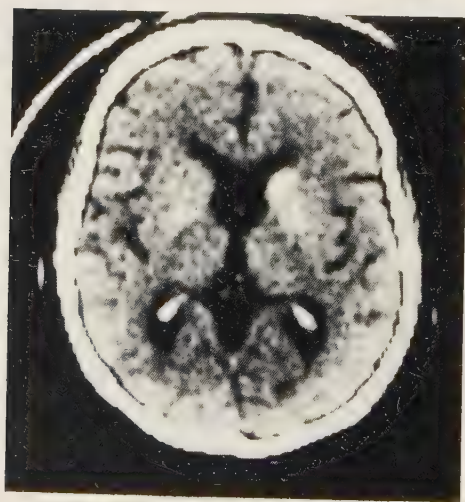


Abb. 24
Computertomogramm der D. H.,
symmetrische Stammganglien-
verkalkungen.

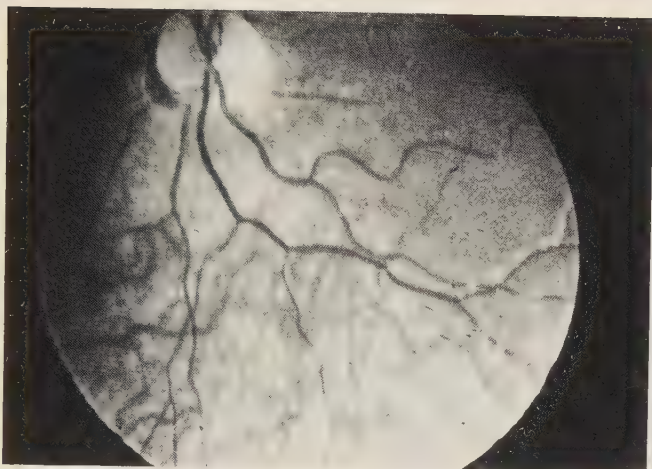


Abb. 25
Retinopathia pigmentosa,
Fundus der D. A.,
feinkörnige Depigmentierungen.

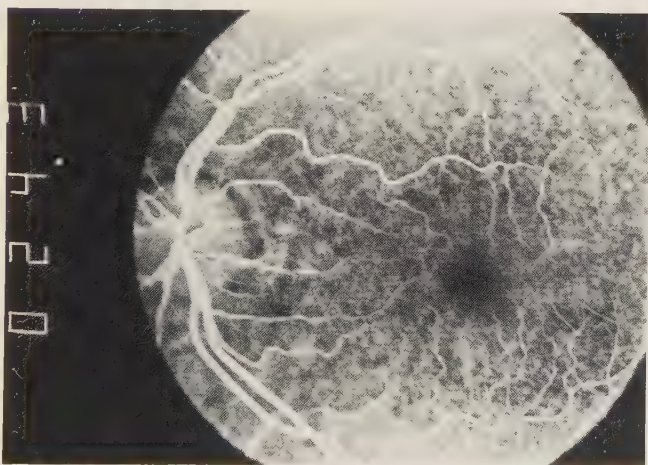


Abb. 26
Retinopathia pigmentosa,
Angiogramm der D. A.,
feinkörnige Pigmentblattdefekte.

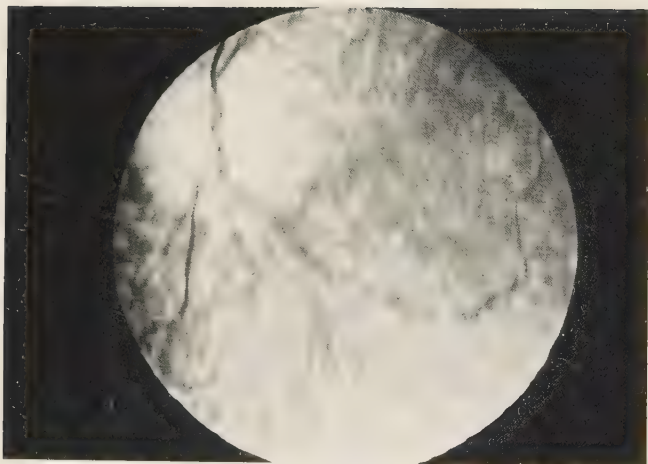


Abb. 27
Retinopathia pigmentosa,
Fundus des D. K.,
retinale Opticusatrophie.

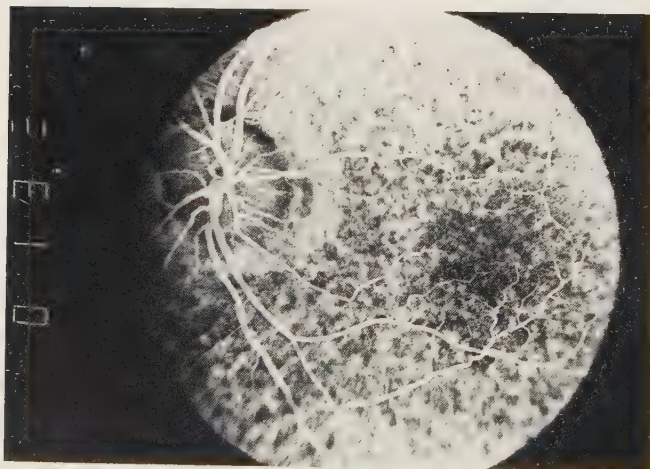


Abb. 28
Retinopathia pigmentosa,
Angiogramm des D. K.,
schollige Pigmentblattdefekte.

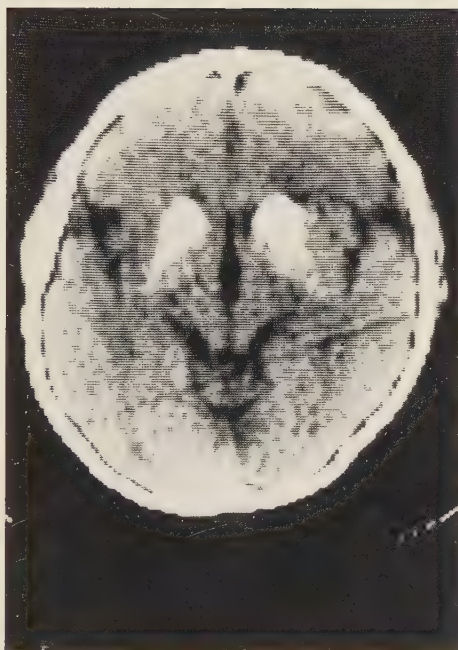


Abb. 29
Computertomogramm des D. K.,
symmetrische Stammganglien-
verkalkungen.

ERG:

Beiderseits erloschen.

EOG:

Beiderseits reduziertes Basispotential mit einem Ardenquotienten von 120% rechts und 100% links.

Farbsinn:

Es fand sich beiderseits monocular ein völliger Verlust der Farbdifferenzierung.

Fluoreszenzangiogramm:

Beiderseits lag zwischen einer schmalen ringförmig peripapillären Hyperfluoreszenz und dem Papillenrand ein totaler Pigmentblattdefekt.

Hier war das Aderhautgefäßnetz sichtbar. Peripher dieser Zone fand sich unter Einbeziehung des hinteren Augenpols ein grobfleckiges Bild. Dabei waren größere Pigmentepitheldefekte nicht zu erkennen.

Im Computertomogramm des Schädels fanden wir bilateral symmetrische Verkalkungen der Stammganglien (Abb. 24).

Die Tochter D.A., geb. 9.05.1969 (Abb. 22 III/2), wurde uns erstmalig in ihrem zweiten Lebensjahr konsiliarisch vorgestellt. Damals war aufgrund eines allgemeinen Entwicklungsrückstandes mit geistiger Verlangsamung und Minderwuchs eine pädiatrische Diagnostik durchgeführt worden. Dabei war eine Nephrolithiasis aufgefallen. Die Calcium- und Phosphatwerte waren auch bei Kontrollen normal gewesen. Ein Anhalt für Tetaniesymptome ergab sich nicht.

Bei unserer letzten Untersuchung war die Patientin neun Jahre alt.

Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse und Glaskörper waren beiderseits

regelmäßig, die Papillen etwas gelblich, die Macula beiderseits normal.
In der mittleren Peripherie fanden sich feinkörnige Pigmentierungen.
Die Gefäße waren etwas verengt (Abb. 25).

Visus: O.D. 0.7 Gl. b. n.

O.S. 0.5 Gl. b. n.

Gesichtsfeld:

Beiderseits normale Außengrenzen, keine Skotome.

Dunkeladaptation:

Normaler biphasischer Kurvenverlauf.

ERG:

Beiderseits ausgelöscht. (Demgegenüber war im Januar 1977 noch ein beiderseits normales ERG abgeleitet worden.)

EOG:

Beiderseits reduziertes Basispotential mit einem Ardenquotienten von 150% rechts und 155% links.

Farbsinn:

Eingeschränkte Unterschiedsempfindlichkeit für Farben, rechts uncharakteristisch, links angedeutete Protanstörung.

Fluoreszenzangiogramm:

Unter Aussparung der Macula war beiderseits das Pigmentepithel feinkörnig destruiert. Gefäße der Aderhaut wurden an keiner Stelle sichtbar (Abb. 26).

Computertomographisch nachweisbare Stammganglienverkalkungen fanden sich nicht.

Der Sohn D.K., geb. 14.10.1965 (Abb. 22 III/1), war uns seit vier Jahren bekannt.

Wegen eines Entwicklungsrückstandes waren auch hier eingehende pädiatrische Untersuchungen erfolgt. Eine Wachstumsverzögerung war nachweislich der Röntgenbilder mit einem zu geringen Knochenalter belegt worden. Die Calcium- und Phosphatwerte waren normal. Der klinische Verdacht auf Nierenkonkremente konnte röntgenologisch nicht bestätigt werden. Eine Speicherkrankheit wurde nicht nachgewiesen. Es lag eine hypochrome Anämie vor. Anhalt für ein Krampfleiden bestand nicht. Es wurde eine reduzierte Nervenleitungsgeschwindigkeit nachgewiesen (N. fibularis 35,1 m/sec; Normwert 39-67 m/sec). Das EEG war normal. Echographisch fand sich eine Erweiterung des III. Ventrikels. Zum Zeitpunkt unserer letzten Untersuchung war der Patient dreizehn Jahre alt.

Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse und Glaskörper waren beiderseits ohne pathologischen Befund. Der Fundus zeigte wachsgelbe Papillen, enge Gefäße, fleckförmige Pigmentierungen und Depigmentierungen sowie eine Pigmentunruhe der Macula (Abb. 27).

Visus: 0.D. c. -1.0 cyl A. 20^0 = 0.3
0.5. c. -0.5 sph. = 0.4

Gesichtsfeld:

Beiderseits waren die Außengrenzen unregelmäßig konzentrisch auf Werte zwischen 60° und 20° eingeeengt.

Dunkeladaptation:

Monophasischer Kurvenverlauf.

ERG:

Beiderseits ausgelöscht.

EOG:

Beiderseits pathologisch bei einem Ardenquotienten von jeweils 100%.

Farbsinn:

Beiderseits erloschenes Farbdifferenzierungsvermögen.

Fluoreszenzangiogramm:

Das Pigmentepithel war gleichmäßig im gesamten Bildausschnitt schollig destruiert. Pigmentblattdefekte wechselten mit fleckförmigen Pigmentresten ab. Großflächige Fenestrationsen waren nicht nachweisbar, so daß sich das Gefäßsystem der Aderhaut nicht darstellte (Abb. 28).

Das Computertomogramm zeigte ausgedehnte symmetrische Verkalkungen der Stammganglien (Abb. 29).

Daraufhin wurden die Untersuchungen auf sämtliche dreizehn Sippenangehörige ausgedehnt. Dabei ging es insbesondere um die Frage nach Netzhautdegenerationen, nach intracraniellen Verkalkungen, nach anamnestischen Angaben bezüglich eventueller neurologischer Symptome, einer Nephrolithiasis sowie einer Knochenbrüchigkeit.

Von dem verstorbenen Vater (Abb. 22 I/1) ist keine spezielle Knochenkrankung bekannt.

Bei der verstorbenen Mutter (Abb. 22 I/2) habe eine Knochenbrüchigkeit vorgelegen. Nach diversen Finger- und Zehenfrakturen soll es wegen mangelnder "Callus-Bildung" jeweils zu überlanger Heilungsdauer gekommen sein.

Bei der Familienangehörigen E.C., geb. 5.11.1922 (Abb. 22 II/2),

war nach einer Armfraktur mit kompliziertem Heilverlauf eine Knochen-
spaneinpflanzung vorgenommen worden. Für eine neurologische Erkrankung
ergab sich kein Anhalt. Eine Nierenerkrankung war nicht bekannt.

Wir fanden bis auf einen Astigmatismus und einen Fundus hypertonicus II
keine krankhafte Augenveränderung.

Im Computertomogramm fanden sich keine Verkalkungen.

Eine bei der Tochter J.B., geb. 3.05.1952 (Abb. 22 III/3), im 9.
Lebensjahr aufgetretene linksseitige Facialisparesie hatte sich nahezu
vollständig zurückgebildet. Vor vier Jahren war es zu einer Armfraktur
gekommen. Eine Nierenerkrankung wurde nicht angegeben.

Sie hatte einen unauffälligen ophthalmologischen Befund.

Intracerebrale Verkalkungen fanden sich nicht.

Bei dem Familienangehörigen F.W., geb. 3.07.1931 (Abb. 22 II/3),
war es nach bisher dreimaliger Nierenkolik jeweils zum Abgang von
Nierengrieß gekommen. In einem fachorthopädischen Gutachten wurden
erhebliche degenerative Veränderungen des Skelettsystems beschrieben
und unter anderem im 46. Lebensjahr des Patienten die Indikation zur
Endoprothese-Operation gestellt.

Der ophthalmologische Befund war regelrecht.

Das Tomogramm zeigte eine geringe Erweiterung der Sulci im Bereich der
Cortex; Stammganglienverkalkungen fanden sich nicht.

Dessen ältester Sohn F.W., geb. 20.09.1962 (Abb. 22 III/4), stand

vor vierzehn Jahren erstmalig in unserer Behandlung. Damals wurde wegen eines Strabismus convergens concomitans alternans eine Schieloperation durchgeführt.

Als Frühgeburt war er in den ersten zweieinhalb Lebensmonaten unter der Diagnose Morbus Little stationär behandelt worden. Wegen einer spastischen Tetraplegie mit stärkster Ausprägung an den unteren Extremitäten sei vielfach orthopädisch behandelt worden. Auch von Geburt an bestünde Schwindel. Es lag keine geistige Retardierung vor. Eine Nierenerkrankung war nicht bekannt.

Visus: O.D. c. $+3.25 -0.5 \ 0^0 = 0.8$

O.S. c. $+3.5 -1.0 \ 0^0 = 0.8$

Es bestand ein kleiner divergenter Schielwinkel. Die Linsen wiesen beiderseits (links mehr als rechts) eine Cataracta coronaria et zonularis auf. Fundus regelrecht.

Computertomographisch fand sich eine mäßige Erweiterung der Liquorräume; intracerebrale Verkalkungen fanden sich nicht.

Die beiden Brüder F.J., geb. 18.01.1965 (Abb. 22 III/5), und F.Th., geb. 26.03.1966 (Abb. 22 III/6), waren jeweils ophthalmologisch ohne Befund. Sie hatten keine intracerebralen Verkalkungen.

Der Familienangehörige F.F., geb. 3.05.1926 (Abb. 22 II/4), gab an, im 17. Lebensjahr zwei Wochen lang im Nierencoma gelegen zu haben. Nach Besserung des Zustandes habe er blutigen Urin gehabt. Im 44. Lebensjahr soll er bei einem Sturz aus einer Höhe von einem Meter insgesamt sieben Knochenbrüche erlitten haben. Die Heilung habe sich

Über drei Monate erstreckt.

Er war bis auf eine geringe Hyperopie ophthalmologisch unauffällig.

Im Computertomogramm fanden sich keine Verkalkungen.

Dessen jüngerer Sohn F.H., geb. 23.08.1962 (Abb. 22 III/7), soll nach einem angeblich banalen Trauma sowohl eine Schädel- als auch eine Armfraktur erlitten haben.

Er hatte ebenfalls bis auf eine geringe Hyperopie keine pathologischen Augenbefunde.

Im Tomogramm stellten sich keine Stammganglienverkalkungen dar.

Der Bruder F.L., geb. 15.04.1948 (Abb. 22 III/8), sei nach einer schwer heilenden Armfraktur als "knochenkrank" bezeichnet worden.

Außer einer leichten Myopie lagen keine Augenerkrankungen vor.

Keine intracerebralen Verkalkungen.

Die Schwester B.A., geb. 11.12.1954 (Abb. 22 III/9), war nach ihren Angaben gesund gewesen.

Sie war ophthalmologisch unauffällig.

Auch fanden sich keine Verkalkungen.

Schließlich wurden sämtliche Personen endokrinologisch untersucht. Dabei ging es neben allgemeinen Laborparametern um die Bestimmung des Calciums, des Phosphats, des Parathormons und des cyclischen Adenosinmonophosphats. Die Ergebnisse sind auf der folgenden Seite zusammengefaßt.

SERUM

Calcium Magnesium Phosphat Parathormon Kreatinin

2,05- 2,6 mmol/l	0,6- 1,05 mmol/l	0,85- 1,45 mmol/l	2,0-4,5 mÄquiv./ml 3 Werte	bis 130 (100) µmol/l
2,11	0,83	1,00	4,0/3,2/3,5	78,4
2,29	0,89	1,1	5,0/4,1/4,0	57,4
2,37	0,95	1,12	2,7/3,5/3,4	57,8
2,42	0,61	1,11		57,5
2,52	0,61	1,21		70,7
2,07	0,91	0,76	5,2/6,0/4,4	
2,10	0,94	1,26	3,8/3,8/4,3	72,7
2,34	1,08	1,26	3,0/2,2/2,5	57,4
2,22	1,00	1,31	2,6/2,8/2,4	58,2
2,42	0,60	0,93	4,8/5,8/4,6	57,2
2,63	0,71	1,66		62,8
2,60	0,60	0,98		88,4
			4,2/4,2/5,5	

URIN

Calcium Magnesium Phosphat Hydroxy-
prolin

bis 400 mg/d	bis 650 mg/d	bis 1000 mg/d	mg/24h/m ² Körper- oberfl.	cycl. AMP im PTH-Inf.-Test um 1000 pg/l nach 0/60/120 min	Clearance ml/min	1
77,1	108,9	88,1	12,9	1680/200/196	70,6	1120
52,3	70,2	49,9	29,1		124,1	920
116,6	141,4	78,8	52,6		202,4	1210
92,6	48,1	595	11,4			1200
90,9	63,5	613	15,7			750
223,6	226,1	70,7	24,6	840/880/1520		2600
146,7	241,2	221,1	106	560/1920/1200		1370
56,9	195,8	176,7			43,3	600
38,8	78,2	66,6			95,5	1000
			16,7			

6.3 Wertung der Befunde

Zur Symptomatik innerhalb der untersuchten Familie zählen bilateral symmetrische Stammganglienverkalkungen (in 2 Fällen), tapetoretinale Degeneration (in 3 Fällen), neurologische Symptome (in 5 Fällen), Nephrolithiasis (in 5 Fällen) und Knochenerkrankung (in 9 Fällen).

Von den dreizehn genannten Personen dieser Sippe sind es drei, die unseres Wissens gesund oder zumindest bisher frei von den klinischen Zeichen einer eventuell bestehenden Erkrankung sind (Abb. 22 III/5, 6,9). Zum Untersuchungszeitpunkt waren sie 12, 14 und 24 Jahre alt. Alle übrigen Personen tragen eines oder mehrere Symptome. Nach Hinzunahme der anamnestischen Angabe, daß eine Knochenbrüchigkeit auch in der Elterngeneration aufgetreten war, sind die Mitglieder aus drei aufeinander folgenden Generationen betroffen. Damit ist gesichert, daß es sich im vorliegenden Fall um eine autosomal-dominant erbliche Krankheit handelt.

Die Expressivität des Merkmals wechselt, entsprechend variant ist das klinische Bild.

Das konstanteste Symptom ist der Knochenbefall. Dafür sprechen Minderwuchs, degenerative Veränderungen am Skelettsystem bzw. multiple Frakturen aus scheinbar banalem Anlaß. Alle Mitglieder der zweiten Generation und fünf der dritten Generation sind betroffen. Unter den Patienten mit dem klinischen Zeichen der Knochenbrüchigkeit war der jüngste 16 Jahre alt. Bei den beiden 9- und 13-jährigen netzhaut-erkrankten und minderwüchsigen Kindern waren Frakturen bisher nicht aufgefallen. Möglicherweise ist Voraussetzung für das Angehen eines

degenerativen Prozesses ein bestimmtes Knochenalter, unterhalb dessen der Knochenbefall als Minderwuchs zum Ausdruck kommt.

Die in fünf Fällen nachgewiesene Nephrolithiasis betraf drei Mitglieder der zweiten Generation, darunter die netzhauterkrankte Patientin, außerdem deren beide netzhauterkrankten Kinder.

Neurologische Symptome traten als geistige Retardierung bzw. als Entwicklungsverzögerung bei den drei Patienten mit Retinopathia pigmentosa auf. Ferner gab es einen Fall von Tetraplegie sowie einen von Facialisparese.

Unter den drei netzhauterkrankten Personen hatten die Mutter sowie deren Sohn die intracerebralen Verkalkungen. Die Tochter hatte sie nicht; allerdings war bei ihr das ERG zwei Jahre zuvor noch normal gewesen. Auch jetzt waren Adaptationskurve und Gesichtsfeld normal, das Farbsehen gering gestört. Auch bei dieser Erkrankung manifestieren sich morphologische Veränderungen sowohl an der Netzhaut als auch am ZNS, was unserer Meinung nach auf die gemeinsame Entwicklungsgeschichte zurückgeht.

Die genannten Einzelsymptome Knochenerkrankung, Nephrolithiasis, neurologische Störungen und Stammganglienverkalkungen konzentrieren sich besonders bei den netzhauterkrankten Personen (Abb. 22). Erst in zweiter Linie zeigt sich eine Symptommhäufung bei den älteren Familienmitgliedern.

Damit kann die Retinopathia pigmentosa im vorliegenden Falle als

Leitsymptom gelten.

Bilateral symmetrische Stammganglienverkalkungen sind als Fahr'sches Syndrom bekannt (FAHR 1930). Ursächlich kommen die Erkrankungen bei Parathormonmangel (Hypoparathyreoidismus) und Parathormonresistenz (Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus) infrage (ALBRIGHT et al 1952, FANCONI 1969, BARWICH 1976, KECK et al 1978).

Unabhängig von dieser Ätiologie sporadisch und familiär auftretende symmetrische Stammganglienverkalkungen bei normalen Calcium- und Phosphatwerten beobachteten MUENTER u. WHISNANT (1968). BARWICH (1976) hält dem entgegen, daß die Parathormonwirkung jeweils nicht hinreichend überprüft wurde. Die in unserem Fall wiederholt erhöht gefundenen Werte für Parathormon und cyclisches Adenosinmonophosphat scheinen für einen Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus zu sprechen, der bekanntlich auch dem dominanten Vererbungsmodus folgt.

Die in einem Fall gefundene Cataracta zonularis könnte bei ihrem frühen Auftreten auch als Mikrosymptomatik bei Hypoparathyreoidismus gelten.

Das hier genannte Krankheitsbild ist nicht identisch mit dem Lobstein-Syndrom und nicht mit dem van der Hoeve-Syndrom, da es keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Otosklerose gab. Auch hatte keiner unserer Patienten das Symptom der blauen Skleren. Die nachgewiesenen Stammganglienverkalkungen sprechen gegen die genannten Syndrome.

Eine Vielzahl von Einzeluntersuchungen hatte zu den Merkmalsträgern mit der größten Expressivität des pathologischen Gens geführt. Auf diese drei Patienten mit Retinopathia pigmentosa waren wir primär durch die Fluoreszenzangiographie aufmerksam geworden.

Damit ist die Fluoreszenzangiographie bei Verdacht auf eine der Netzhautdegeneration zugrundeliegende Calcium-Stoffwechselstörung als Suchmethode geeignet.

7 Diskussion

Die Erfahrungen mit der Fluoreszenzangiographie der Netzhaut gehen heute nahezu zwanzig Jahre zurück (NOVOTNY u. ALVIS 1961). Nach den primären Gefäßerkrankungen sowie den Tumoren wurde sie auch im Falle der tapetoretinalen Degenerationen eingesetzt (HILL et al 1964). Inzwischen zählt sie zum festen Bestand der klinischen Untersuchungstechniken innerhalb der Ophthalmologie (WESSING 1968, SCHATZ 1978).

Die Angiographie übertrifft den Spiegelbefund an Aussagekraft, indem sie auch die tieferen Fundusabschnitte zugänglich macht. Sie hat der Histologie voraus, daß dies unter physiologischen Bedingungen am lebenden Organismus geschieht. Nicht zuletzt kommt durch die Technik der Serienaufnahmen das dynamische Prinzip in die Betrachtungsweise.

Vom Phänomen Fluoreszenzlicht abgesehen sind es zwei Dinge, die beim Zustandekommen des Angiogramms von Bedeutung sind. Einmal werden direkt nur Gefäßstrukturen dargestellt; zum anderen zeigen sich indirekt alle übrigen Substanzen in Abhängigkeit von ihrem Extinktionsgrad durch ihre Schatten- und Filterwirkung. Bei aller Beweisfähigkeit liegen darin Deutungsspielraum und damit auch Grenzen der Methode.

Das Pigmentepithel kann als Teil der Blut-Netzhaut-Schranke angesehen werden (NILSSON et al 1977). Auch im Angiogramm hat es mit einer relativ hohen Filterwirkung Schrankenfunktion. Der Verlust dieser Funktion wird zusammen mit der Intaktheit des darunterliegenden Gefäßsystems gesehen. Aufgrund dessen werden bezüglich des Schädigungsmusters im Falle der tapetoretinalen Degenerationen mit Recht Aussagen gemacht. Wir beantworten aufgrund unserer Befunde die Frage

nach dem primären Sitz der Krankheit mit dem überwiegenden Teil der Autoren (MIZUNO et al 1967, GELTZER et al 1969, ARCHER et al 1972, KOLB et al 1974) so, daß die Schädigung des Pigmentepithels der des Gefäßsystems zeitlich vorangeht. Ob nun primär das Pigmentblatt oder die in ihrer Filterwirkung schwächeren Rezeptoren betroffen sind, ist dem Angiogramm nicht zu entnehmen. Hier setzen histologische Studien der neueren Zeit ein (REMÉ 1977, LANDERS et al 1977).

Die Fenestrationsen im Pigmentepithel sind in allen Stadien degenerativer Netzhauterkrankungen zu finden. Bis hin zum Vollbild nehmen sie an Ausdehnung zu. Die in aller Regel gesicherte Diagnose wird angiographisch bestätigt.

Von großer praktisch-klinischer Bedeutung ist die Fluoreszenzangiographie immer dann, wenn objektive Untersuchungsmethoden allein zur Verfügung stehen. Zur Frühdiagnose läßt sie sich vor Auftreten erster, auch ophthalmoskopisch nachweisbarer Veränderungen einsetzen. Als Heterozygotentest bleibt sie solange einziges Kriterium, wie die Suche nach Mikrosymptomen erfolglos ist. Schließlich können bei Kenntnis unterschiedlicher Destruktionsmuster die mit einer Stoffwechselstörung zusammengehenden Netzhautdegenerationen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

8 Zusammenfassung

Wir untersuchten 46 Erkrankte und 34 Familienangehörige mit dem Ziel, zur Differentialdiagnose tapetoretinaler Degenerationen beizutragen.

In jedem Einzelfalle prüften wir Sehvermögen, Gesichtsfeld, Dunkeladaptation und Farbsehen. Ferner wurden ein Elektroretinogramm und ein Elektrooculogramm abgeleitet. Neben Spaltlampenuntersuchung, Ophthalmoskopie und Fundus-Fotographie führten wir eine Fundus-Fluoreszenzangiographie durch. Schließlich versuchten wir, das Manifestationsalter sowie den Vererbungsmodus zu bestimmen.

In speziellen Fällen wurde ein Audiogramm gemacht. Bei anderen Personen zählten die Durchführung eines Computertomogramms des Schädels sowie die Bestimmung verschiedener Laborparameter unter dem Aspekt einer möglicherweise gestörten Parathyreoidea-Funktion zum Untersuchungsgang.

Soweit unsere Ergebnisse denen in der Literatur entsprachen, wurde auf deren Wiedergabe bewußt verzichtet. Für die hier dargestellten Befunde galt die Fluoreszenzangiographie als Leitkriterium.

Aus zwei Chorioideremie-Sippen wurden jeweils die Befunde im Kindesalter und die bei Konduktorinnen zum Vollbild der Erkrankung in Beziehung gesetzt. Durch die Darstellung fleckförmiger Pigmentblatdefekte im Angiogramm gelang der Nachweis des Überträgerstatus. Bei einer Manifestation im Kindesalter wurde die Diagnose aufgrund einzelner Befunde angenommen und angiographisch belegt. Bei einem 9-jährigen Patienten fanden sich landkartenähnliche Pigmentepitheldestruktionen,

wobei die Choriocapillaris gegenüber dem Angiogramm im Erwachsenenalter noch nicht degeneriert war. Damit kann die Fluoreszenzangiographie zur Klärung der Pathogenese beitragen, als Heterozygotentest sowie dem objektiven Nachweis der Frühformen dienen.

Ferner wurden drei Fälle einer Retinopathia pigmentosa mit ausgeprägter macularer Beteiligung vorgestellt. Diese bestand einmal in einem ringförmigen zentralen Pigmentblatdefekt. Zweimal fand sich eine "Bull's Eye"-Macula, die damit ein fakultatives Symptom bei Netzhautdegenerationen darstellt.

Schließlich fanden wir bei einem Geschwisterpaar sowie dessen Mutter eine tapetoretinale Degeneration mit früher Manifestation. Angiographisch ergab sich jeweils ein grobfleckiges Destruktionsmuster. Zweimal fanden sich im Computertomogramm symmetrische intracerebrale Verkalkungen der Stammganglien (Fahr'sches Syndrom). Daraufhin wurden die Untersuchungen unter der Frage einer gestörten Nebenschilddrüsenfunktion auf insgesamt dreizehn Sippenangehörige ausgedehnt. Dabei fanden sich mit hoher Frequenz Knochenbrüchigkeit bzw. verzögertes Knochenalter bei den Kindern, Nephrolithiasis sowie neurologische Symptome, insbesondere Debilität. Laborchemische Untersuchungen des Serums und des Urins von Calcium, Magnesium, Phosphat, von Parathormon und cyclischem Adenosinmonophosphat weisen auf eine Form des Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus hin. Die Erkrankung muß als Stoffwechselstörung von Syndromcharakter gesehen werden. Bei autosomal-dominantem Erbgang liegt größte Expressivität bei den angiographisch auffälligen Patienten vor. Bezüglich dieses bisher nicht benannten Syndroms kann

die tapetoretinale Degeneration als Leitsymptom gelten.

Damit kann die Fluoreszenzangiographie für die heterogene Gruppe der Netzhaut-Aderhautdegenerationen differentialdiagnostisch von großem Nutzen sein.

9 Literaturauswahl

- Abraham, F.A., M. Ivry, R. Tsvieli: Sector Retinitis pigmentosa: A Fluorescein Angiographic Study. *Ophthalmologica* (Basel) 172 (1976) 287-297
- Albert, D.M., A.J. Geltzer: Retinitis punctata albescens in a Negro Child Studied with Fluorescein Angiography. *Arch. Ophthalm.* 81 (1969) 170-176
- Albright, F., A.P. Forbes, P.H. Hennemann: Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans. Ass. Amer. Phycns.* 65 (1952) 337-343
- Archer, D.B., A.E. Krill, J.T. Ernest: Choroidal Vascular Aspects of Degenerations of the Retinal Pigment Epithelium. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 92 (1972) 187-207
- Barwien, D.: Symmetrische Stammhirnganglienverkalkungen (Morbus Fahr) und ihr familiäres Vorkommen. *Nervenarzt* 47 (1976) 253-257
- Berson, E.L., S.Y. Schmidt, A.R. Rabin: Plasma Amino-acids in Hereditary Retinal Disease. *Brit. J. Ophthalm.* 60 (1976) 142-147
- Best, M., H. Toyofuku, M.A. Galin: Ocular Hemodynamics in Retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalm.* 88 (1972) 123-130
- Bird, A.: X-linked Retinitis pigmentosa. *Brit. J. Ophthalm.* 59 (1975) 177-199
- Calissendorff, B.: Atypical Retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalm.* 55 (1977) 281-286
- Connor, A.B.: Congenital Choroideremia. *Amer. J. Ophthalm.* 2 (1919) 553
- Deutman, A.F., G.H.M. van Lith: Differentialdiagnose der "Bull's Eye"-Macula. *Ber. dtsch. ophthalm. Ges.* 73 (1975) 547-550
- Eichholtz, W.: Retinopathia pigmentosa cum et sine pigmento. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 164 (1974) 467-475
- Fahr, T.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zentralbl. Allg. Pathol.* 50 (1930) 129-133
- Fanconi, A.: Hypoparathyreoidismus im Kindesalter. In: *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*. 28, Springer, Berlin 1969
- Fishman, G.A., M. Fishman, J. Maggiano: Macular Lesions Associated with Retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalm.* 95 (1977) 798-803

- Fouanon, C.: La Choroideremie. Inaug.-Diss., Nantes 1971
- Franceschetti, A., J. Francois, J. Babel: Chorioretinal Heredo-degenerations. Thomas, Springfield 1963
- Francois, J. J.J. De Laey: Les Aspects fluoro-angiographiques de la retinopathie pigmentaire peripherique. Ann. Oculist. 205 (1972) 17-34
- Francois, J., A. De Rouck, J.J. De Laey: Progressive Cone Dystrophies. Ophthalmologica (Basel) 173 (1976) 81-101
- Friedman, E., M.O.M. Ts'ao: The Retinal Pigment Epithelium. Arch. Ophthalmol. 79 (1968) 315-320
- Gelber, P.J., A. Shah: Fluorescein Study of Albipunctate Dystrophy. Arch. Ophthalmol. 81 (1969) 164-169
- Geltzer, A.J., E.L. Berson: Fluorescein Angiography of Hereditary Retinal Degenerations. Arch. Ophthalmol. 81 (1969) 776-782
- Gnad, H.D.: Die Ursache der ausgelöschten Aderhautfluoreszenz am hinteren Pol. Klin. Mbl. Augenheilk. 164 (1974) 357-369
- Godel, V., L. Regenbogen: Functional Evaluation in Central Retinitis pigmentosa. Ophthalmologica (Basel) 174 (1977) 121-128
- Goedbloed, J.: Mode of Inheritance in Choroideremia. Ophthalmologica (Basel) 104 (1942) 308-315
- Grützner, P.: Über Funktionsstörungen, insbesondere über die erworbene Farbsinnstörung bei pigmentarmer Form der diffusen tapetoretinalen Degeneration. Graefes Archiv f. Ophth. 165 (1962) 246-258
- Grützner, P., M.H. Vogel: Klinischer Verlauf und histologischer Befund bei progressiver tapeto-chorioidealer Degeneration (Choroideremie). Klin. Mbl. Augenheilk. 162 (1973) 206-217
- Hammerstein, W., G. Bischof, E. Leide: Choroideremie im Kindesalter. Klin. Mbl. Augenheilk. 174 (1979) 599-604
- Hammerstein, W., E. Leide, G. Bischof: Das fluoreszenzangiographische Bild der Choroideremie. Klin. Mbl. Augenheilk. 171 (1977) 592-596
- Hammerstein, W., E. Leide, G. Bischof: Fluoreszenzangiographische Befunde bei Choroideremie. 133. Vers. Rhein.-westf. Augenärzte (1977) 96-102
- Hill, D.W., C.T. Dollery, J.V. Hodge, D.J. Scott: Fluorescein Studies of Choroidal Circulation. Proc. roy. Soc. Med. 57 (1964) 500-502

- Hogan, M.J., J.A. Alvarado, J.E. Weddell: Histology of the Human Eye. Saunders, Philadelphia 1971
- Jaeger, W., E. Alexandridis, O. Küfer, A. Tenner, E. Kraus-Mackiw: Die hereditären degenerativen Erkrankungen der Netzhautperipherie. Ber. dtsch. ophthal. Ges. 74 (1977) 481-529
- Jaeger, W., P. Grützner: Der Funktionsausfall bei progressiver tapeto-chorioidealer Degeneration (Chorioideremie). Ophthalmologica (Basel) 143 (1962) 305-311
- Kaczurowski, M.J.: The Pigment Epithelium of the Human Eye. Amer. J. Ophthal. 53 (1962) 79-92
- Keck, E., F.J. Schuier, G. Thörner, W. Ischebeck, R. Durdel, W. Wiegelmann: Symmetrische, intracranielle Verkalkungen bei gestörter Nebenschilddrüsenfunktion. Med. Klin. 73 (1978) 1507-1512
- Klein, D., A. Franceschetti: Mißbildungen des Auges, IV. In: Becker, P.E.: Humangenetik - ein kurzes Handbuch in 5 Bänden. Thieme, Stuttgart 1964
- Kolb, H., P. Gouras: Electron Microscopic Observations of Human Retinitis pigmentosa Dominantly Inherited. Invest. Ophthalmol. 13 (1974) 487-498
- Krill, A.E., D. Archer, D. Martin: Sector Retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. 69 (1970) 977-987
- Krill, A.E., D. Archer, F.W. Newell: Fluorescein Angiography in Retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. 69 (1970) 826-835
- Krill, A.E., F.W. Newell, M.J. Chisti: Fluorescein Studies in Diseases Affecting the Pigment Epithelium. Amer. J. Ophthal. 66 (1968) 470-484
- Krüger, K.E., W. Moeller, K. Zernahle: Chorioideremie und Familienberatung. Acta ophthal. (Kbh.) 50 (1972) 782-792
- Kurstjens, J.H.: Choroideremia and Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. Docum. Ophthal. 19 (1965) 1-122
- Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin 1971
- Landers, M.B., M.L. Wolbarsht, J.E. Dowling, A.M. Laties: Retinitis pigmentosa. Advances in Experimental Medicine and Biology. 77 Plenum Press, New York 1977
- Landmann, O.: Ein Fall von symmetrischem angeborenem Mangel der

- Chorioidea und der Retina außerhalb der Maculagegend. Arch. Augenheilk. 54 (1906) 63
- Makabe, R.: Retinitis punctata albescens - eine Beobachtung mit Fluoreszenz-Fundusangiographie. Klin. Mbl. Augenh. 157 (1970) 114-118
- Marmor, M.F., B. Byers: Pattern Dystrophy of the Pigment Epithelium. Ophthalmology 84 (1977) 32-44
- Mauthner, H.: Ein Fall von Chorioideremia. Ber. naturw.-med. Ver. Innsbruck (1872) 191
- McCulloch, C.: Choroideremia: A Clinical and Pathologic Review. Trans. Amer. Ophthal. Soc. 67 (1969) 142-195
- McCulloch, C., R.J.P. McCulloch: A Hereditary and Clinical Study of Choroideremia. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 53 (1948) 160-190
- Merin, S., E. Auerbach: Retinitis pigmentosa. Survey of Ophthalmology 20 (1976) 303-346
- Mizuno, K., S. Nishida: Electron Microscopic Studies of Human Retinitis pigmentosa. I: Two Cases of Advanced Retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. 63 (1967) 791-803
- Müller-Jensen, A., K.A. Hellner: Klinisch-neurologische und biochemische Befunde bei der Retinopathia pigmentosa. Klin. Mbl. Augenheilk. 166 (1975) 165-168
- Muenter, M.D., I.P. Whisnant: Basalganglia Calcification, Hypoparathyroidism and Extraparasyramidal Motor Manifestations. Neurology 18 (1968) 1075-1083
- Nilsson, S.E.G., B. Knave, H.E. Persson: Changes in Ultrastructure and Function of the Sheep Pigment Epithelium and Retina Induced by Sodium Iodate. Acta ophthal. (Kbh.) 55 (1977) 994-1006
- Novotny, H.R., D.L. Alvis: A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina. Circulation 24 (1961) 82-86
- Pameyer, J.K., P.J. Waardenburg, H.E. Henkes: Choroideremia. Brit. J. Ophthal. 44 (1960) 724-738
- Pau, H.: Augenheilkunde im Kindesalter. Marseille, München 1978
- Prange, H., H. Krtsch: Bemerkungen zum "Morbus Fahr". Nervenarzt 49 (1978) 484-487

- Rafuse, E.V., C. McCulloch: Choroideremia. A Pathological Report.
Canad. J. Ophthal. 3 (1968) 347-352
- Remé, Ch.E.: Autophagy in Visual Cells and Pigment Epithelium.
Invest. Ophthal. 16 (1977) 807-814
- Remky, H.: Maculadystrophie bei erblicher Taubstummheit als
Äquivalent einer typischen Retinopathia pigmentosa. Klin. Mbl.
Augenheilk. 158 (1971) 471-478
- Sarks, S.H.: Ageing and Degeneration in the Macular Region: A
Clinico-pathological Study. Brit. J. Ophthal. 60 (1976) 324-341
- Schatz, H., Th.C. Burton, L.A. Yannuzzi, M.F. Rabb: Interpretation
of Fundus Fluorescein Angiography. Mosby, Saint Louis 1978
- Sheorey, U.B.: Clinical Assessment of Rhodopsin in the Eye. Brit.
J. Ophthal. 60 (1976) 135-141
- Sorsby, A.: Choroidal Angio-sclerosis with Special Reference to
its Hereditary Character. Brit. J. Ophthal. 23 (1939) 433-444
- Sorsby, A., A. Franceschetti, J. Ruby, J.B. Davey: Choroideremia.
Clinical and Genetic Aspects. Brit. J. Ophthal. 36 (1952)
547-561
- Ts'o, M.O.M., E. Friedman: The Retinal Pigment Epithelium. Archives
of Ophthalmology 78 (1967) 641-653
- Vannas, S., C. Raitta, A. Vannas: Fluoreszeinangiographie bei
Dystrophia retinae pigmentosa. Klin. Mbl. Augenheilk. 155 (1969)
674-680
- Waardenburg, P.J.: Chorioideremie als Erbmerkmal. Acta ophthal.
(Kbh.) 20 (1942) 235-274
- Waardenburg, P.J., A. Franceschetti, D. Klein: Genetics and Ophthal-
mology. Royal Van Gorcum, Netherlands; Blackwell, Oxford 1961
- Weinstein, G.W., A.E. Maumenee, L. Hyvärinen: On the Pathogenesis
of Retinitis pigmentosa. Ophthalmologica (Basel) 162 (1971)
82-97
- Wessing, A.: Fluoreszenzangiographie der Retina. Thieme, Stuttgart
1968
- Wessing, A.: Grundsätzliches zum diagnostischen Fortschritt durch
die Fluoreszenzangiographie. Ber. dtsh. ophthal. Ges. 73 (1975)
566-568

10 Lebenslauf

Am 11. September 1941 wurde ich als Sohn des Ltd. Regierungsdirektors Alfred Bischof und seiner Ehefrau Antonie, geb. Dortmann, in Berlin geboren.

Nach Schuljahren in Berlin, Bottrop und Bonn legte ich im Jahre 1963 das Abitur am Pädagogium Godesberg ab.

An der Universität Bonn begann ich das Medizinstudium, führte es nach der ärztlichen Vorprüfung an der Universität Düsseldorf fort und legte auch hier im Jahre 1971 das medizinische Staatsexamen ab.

Bis zu meiner Approbation als Arzt im Jahre 1972 arbeitete ich in den chirurgischen Abteilungen des Dominikus-Krankenhauses Düsseldorf und des Evangelischen Krankenhauses Hattingen, an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Düsseldorf sowie an der Medizinischen Poliklinik der Universität Düsseldorf.

Nach meiner Tätigkeit als Arzt bei der Bundesmarine folgte eine Anstellung an der anästhesiologischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf.

An der Augenabteilung des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld war ich vom November 1973 bis zum März 1975 tätig. Daran anschließend folgte eine Mitarbeit im wissenschaftlichen Labor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Düsseldorf. Seit September 1975 bin ich an der Universitäts-Augen-Klinik Düsseldorf angestellt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. W. Hammerstein
für seine Anregung bei der Wahl des Themas,
für seinen wertvollen Rat bei der Gestaltung
der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates
zu danken.

Mein Dank gilt ferner
Herrn Prof. Dr. med. H. Zimmermann
für seine Bereitschaft, das Korreferat zu schreiben.

Danken möchte ich auch
Herrn Prof. Dr. med. H. Pau
dafür, daß ich an seiner Klinik arbeiten darf
und dabei seine wohlwollende Unterstützung erfahre.

